

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 388**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)		
A61P 11/02	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 13/02	(2006.01)		
A61P 17/04	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2013 PCT/JP2013/062158**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13161919**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2013 E 13782584 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2842955**

54 Título: **Compuesto inhibidor de Trk**

30 Prioridad:

26.04.2012 JP 2012101211

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.03.2017

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**TAKEUCHI, JUN;
IKURA, MASAHIRO;
HIGASHINO, MASATO;
IWAHASHI, MAKI y
HASHIMURA, KAZUYA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 605 388 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

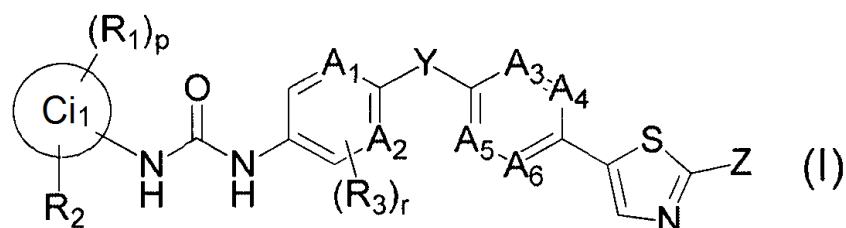
DESCRIPCIÓN

Compuesto inhibidor de Trk

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto inhibidor de Trk o a una sal del mismo y a un medicamento que contiene el mismo como principio activo. Más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto inhibidor de Trk representado por la fórmula general (I):

10



15

en la que todos los símbolos representan los mismos significados que se describen a continuación en el presente documento, y a una sal del mismo, a un N-óxido del mismo o a un solvato del mismo (denominados en lo sucesivo en el presente documento en conjunto como "el presente compuesto") y a un medicamento que contiene el mismo como principio activo.

Antecedentes de la técnica

20

La familia de cinasas receptoras de tropomiosina (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como "Trk") se clasifica como cinasas receptoras de tirosina y comprende TrkA que es receptor de un alta afinidad del factor de crecimiento nervioso (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como NGF), TrkB que es un receptor de alta afinidad del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de la neurotrofina (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como NT)-4/5 y TrkC que es un receptor de alta afinidad de NT-3. Todos los receptores Trk se expresan altamente en los tejidos nerviosos y están involucrados en la diferenciación y el mantenimiento de las funciones de las células nerviosas (véase el Documento No de Patente 1). Mientras tanto se ha sabido que la activación de TrkA en los nervios periféricos por el NGF inicia la hiperalgesia (véase el documento no de patente 2) y basándose en los resultados de ensayos clínicos y no clínicos usando anticuerpos anti-NGF y en los resultados de ensayos no clínicos usando inhibidores de Trk de bajo peso molecular, se ha notificado la implicación de TrkA en el dolor nociceptivo de la artrosis, la dorsalgia lumbar crónica, la artritis reumatoide, la fractura ósea, la cistitis intersticial y la pancreatitis crónica, el dolor neuropático, así como el dolor del cáncer que combina ambos tipos de dolor descritos anteriormente (véase el Documento no de Patente 3 a 10). Además, los receptores Trk se expresan en las células cancerosas tales como el neuroblastoma, el cáncer de próstata y el cáncer de páncreas, en células inflamatorias tales como los mastocitos y los eosinófilos, en células inmunocompetentes tales como los linfocitos T y las células B y los queratinocitos y se notifica que están potencialmente implicados en la proliferación, la migración y la metástasis de las células cancerosas, en enfermedades inflamatorias tales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, en enfermedades alérgicas tales como el asma, la rinitis y la dermatitis atópica y en otras enfermedades tales como la psoriasis (véase el Documento no de patente 11 a 15). Por tanto, los compuestos que tienen actividad inhibidora de Trk pueden aplicarse a la terapia del dolor nociceptivo, el dolor neuropático y el dolor que combina ambos tipos de dolor, el cáncer, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades alérgicas y la psoriasis.

30

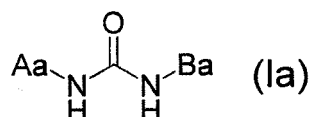
45

En consecuencia, se espera que el desarrollo de agentes inhibidores de Trk pueda proporcionar nuevos tipos de agentes profilácticos y/o terapéuticos para el dolor y similares.

50

Mientras tanto el Documento de Patente 1 desvela un método para tratar o prevenir una enfermedad en un ser humano u otro mamífero regulada por la tirosina cinasa, que comprende administrar, a un ser humano u otro mamífero que lo necesite, un compuesto de la siguiente fórmula (Ia), una sal del mismo, un isómero del mismo o un profármaco del compuesto.

La fórmula general (Ia) es como se indica a continuación:



55

en la que Aa se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (iii) y similares;

- (i) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra^1 , ORa^1 , un halógeno y similares;
- (ii) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra^1 , ORa^1 , un halógeno y similares;
- (iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en Ra^1 , ORa^1 , un halógeno y similares y que tiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S;

Ba se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (iii) y similares;

- (i) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-La-Ma$, un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, un halógeno y similares;
- (ii) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-La-Ma$, un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, un halógeno y similares;
- (iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-La-Ma$, un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, un halógeno y similares y que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en o, N y S;

La se selecciona entre el grupo que consiste en $-(CH_2)_{ma}-O-(CH_2)_{ja}-$, $-(CH_2)_{ma}-C(O)-(CH_2)_{ja}-$ y similares, en los que las variables ma y la son números enteros seleccionados independientemente entre 0 a 4;

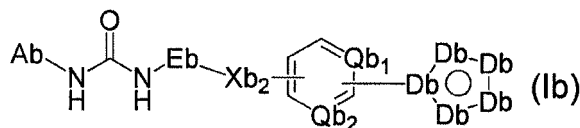
Ma se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (iii) y similares;

- (i) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra^1 , ORa^1 , un halógeno y similares;
- (ii) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Ra^1 , ORa^1 , un halógeno y similares;
- (iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en Ra^1 , ORa^1 , un halógeno y similares y que tiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S;

en la que Ra^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) un hidrógeno, (b) un alquilo C_1-C_6 , (c) fenilo, (d) un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros teniendo ambos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, (e) un alquil C_1-C_3 -fenilo y (f) un alquil-heteroarilo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S; Ra^1 está, cuando no es un hidrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo C_1-C_5 lineal, ramificado o cíclico, un alcoxi C_1-C_3 , hidroxilo, amino, un alquilamino C_1-C_3 , un dialquilamino C_2-C_6 , un halógeno, ciano y nitro (las definiciones de los grupos están resumidas parcialmente).

El Documento de Patente 1 desvela que el compuesto del mismo inhibe el KDR y por tanto se utiliza para un método de tratamiento de enfermedades mediadas por las vías de transducción de señales inducidas por VEGF en un ser humano u otro mamífero, particularmente la retinopatía o la retinopatía del prematuro. Sin embargo, no se desvela ni se sugiere que el compuesto desvelado en el mismo tenga actividad inhibitoria de Trk y el Documento de Patente 1 no desvela específicamente el presente compuesto.

El Documento de Patente 2 desvela que un compuesto representado por la fórmula general (Ib):



en la que:

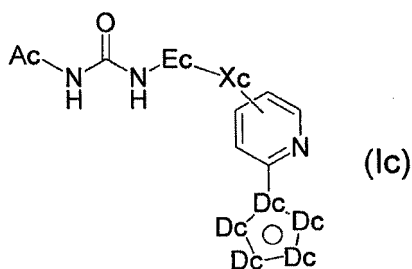
- Qb_1 y Qb_2 se seleccionan individual e independientemente entre el grupo que consiste en N y CH y al menos uno de Qb_1 y Qb_2 es N;
- cada Db se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en C, CH, $C-Rb_{20}$, $N-Zb_3$, N, O y S, de manera que el anillo resultante se toma del grupo que consiste en pirazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo y tiadiazolilo;
- Eb se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirimidinilo;
- Xb_2 se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S(CH_2)_{nb}-$, $-N(Rb_3)(CH_2)_{nb}-$ y $-(CH_2)_{pb}-$;
- cuando solo uno de Qb_1 y Qb_2 es N, el anillo Ab se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo,
- Gb_1 , Gb_2 , Gb_3 y Gb_4 opcionalmente sustituidos con el sustituyente Zb_2 , Rb_2 y similares;

Gb₁ es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo y similares;

Gb₄ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piridinilo y pirimidinilo; Zb₂ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, un grupo alquilo C1-C6, un cicloalquilo C3-C8, un alquilo C3-C7 ramificado y similares;

Rb₂ se selecciona entre el grupo que consiste en un arilo sustituido, Gb₁ sustituido, Gb₄ sustituido, un halógeno y similares (las definiciones de los grupos están parcialmente resumidas), un estereoisómero, regioisómero y tautómero del compuesto tienen actividad inhibidora de Abl, actividad inhibidora de c-Met, actividad inhibidora de b-Raf y actividad inhibidora de c-Kit-. Sin embargo, no se desvela ni sugiere que los compuestos tengan actividad inhibidora de Trk. Además, el Documento de Patente 2 no desvela el presente compuesto.

El Documento de Patente 3 desvela que un compuesto representado por la fórmula general (Ic):



en la que:

cada Dc se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en C, CH, C-Rc₂₀, N-Zc₃ y N, de manera que el anillo resultante es pirazol;

Ec se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirimidinilo;

Xc se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S(CH₂)_{nc-}, -N(Rc₃)(CH₂)_{nc-} y -(CH₂)_{pc-};

Ac es un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, ciclopentilo, ciclohexilo, Gc₁, Gc₂ y Gc₃, opcionalmente sustituido con el sustituyente Zc₂, Rc₂ y similares;

Gc₁ es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo y similares;

Gc₂ es un heteroarilo bicíclico condensado seleccionado entre el grupo que consiste en indolilo, indolinilo, isoindolilo y similares;

Gc₃ es un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo y similares;

Zc₂ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo arilo, un grupo alquilo C1-C6, un cicloalquilo C3-C8, un alquilo ramificado C3-C7 y similares;

Rc₂ se selecciona entre el grupo consistente en un alquilo C1-C6, un alquilo C3-C8 ramificado, un halógeno y similares (las definiciones de los grupos están parcialmente resumidas), un estereoisómero, regioisómero y tautómero del compuesto tienen actividad inhibidora de Abl, actividad inhibidora de c-Met y actividad inhibidora de c-Kit-. Sin embargo, no se desvela ni sugiere que los compuestos tengan actividad inhibidora de Trk. Además, el Documento de Patente 3 no desvela el presente compuesto.

El documento EP2206707 desvela derivados de tiazol como inhibidores de TRK.

Documento de Patente 1: WO 2003/068228

Documento de Patente 2: WO 2008/131276

Documento de Patente 3: WO 2008/131227

Documento No de Patente 1: *Annual Review of Biochemistry*, vol. 72, págs. 609-642, 2003

Documento No de Patente 2: *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 27, págs. 85-91, 2006

Documento No de Patente 3: *New England Journal of Medicine*, vol. 363, págs. 1521-1531, 2010

Documento No de Patente 4: *Pain*, vol. 152, págs. 2248-2258, 2011

Documento No de Patente 5: *Journal of Urology*, vol. 185, págs. 1716-1721, 2011

Documento No de Patente 6: *Pain*, vol. 116, págs. 8-16, 2005

Documento No de Patente 7: *Bone*, vol. 48, págs. 389-398, 2010

Documento No de Patente 8: *Molecular Pain*, vol. 6, p. 87, 2010

Documento No de Patente 9: *Journal Pharmacological Experimental Therapeutics*, vol. 322, págs. 282-287, 2007

Documento No de Patente 10: *Gastroenterology*, vol. 141, págs. 370-377, 2011

Documento No de Patente 11: *Expert Opinion Therapeutic Patents*, vol. 19, págs. 305-315, 2009

Documento No de Patente 12: *Gut*, vol. 46, págs. 670-679, 2000

Documento No de Patente 13: *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, vol. 10, págs. 8-13, 2010

Documento No de Patente 14: *Inflammation and Allergy Drug Targets*, vol. 9, págs. 173-180, 2010

Documento No de Patente 15: *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 126, págs. 1719-1727, 2006

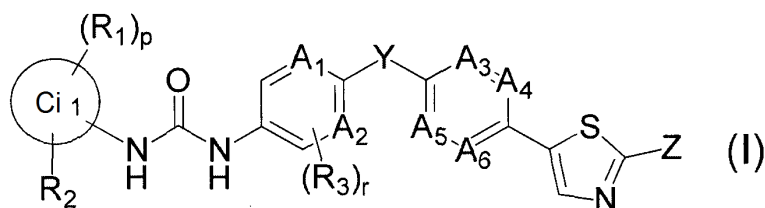
Divulgación de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene actividad inhibidora de Trk selectiva y encontrar un compuesto útil como un agente profiláctico y/o terapéutico para diversas enfermedades incluyendo normalmente el dolor.

Los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos con el fin de encontrar compuestos que tengan actividad inhibidora de Trk selectiva y puedan ser agentes profilácticos y/o terapéuticos seguros para diversas enfermedades incluyendo normalmente el dolor y como resultado han descubierto que los compuestos representados por la siguiente general fórmula (I) tienen acción inhibidora de Trk, tienen excelente selectividad por las cinasas y pueden suprimir persistentemente la hiper permeabilidad vascular al NGF en un ensayo in vivo, completando de este modo la presente invención.

El objetivo de la presente invención se consigue mediante el siguiente [1]:

[1]: Un compuesto representado por la fórmula general (I):



en la que:

un anillo Cy_1 representa un carbociclo monocíclico o carbociclo bicíclico C3-10 o un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de 4 a 10 miembros;

R_1 representa:

- (1) un halógeno,
- (2) un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo oxo;
- (3) un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3,
- (4) un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono y opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo oxo; o
- (5) un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono y opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3;

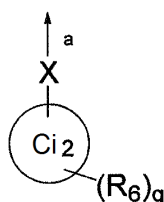
R_2 representa:

(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (i) un halógeno,
- (ii) un grupo hidroxilo;
- (iii) -NH(alquilo C1-3);
- (iv) -N(alquilo C1-3)₂;
- (v) un grupo amino;
- (vi) un grupo ciano;
- (vii) un grupo nitro;
- (viii) un grupo alquilsulfonilo C1-4,
- (ix) un grupo sulfonamida,
- (x) un grupo alquilsulfonamida C1-4;
- (xi) un grupo oxo;
- (xii) un grupo carboxilo;
- (xiii) -C(O)(O-alquilo C1-4),
- (xiv) un grupo fosfonooxi;
- (xv) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂;
- (xvi) un grupo carbamoilo,
- (xvii) un grupo alquilamida C1-4; y
- (xviii) un grupo alquilcarbamato C1-4;

- (2) un átomo de hidrógeno,
- (3) un grupo hidroxilo,

- 5
 10
 15
- (4) un grupo carboxilo;
 - (5) -C(O)(O-alquilo C1-4),
 - (6) un grupo fosfonooxi;
 - (7) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂;
 - (8) un grupo amino;
 - (9) un grupo ciano,
 - (10) un grupo nitro,
 - (11) un grupo alquilsulfonilo C1-4,
 - (12) un grupo sulfonamida,
 - (13) un grupo alquilsulfonamida C1-4;
 - (14) un grupo oxo;
 - (15) un grupo carbamoilo,
 - (16) un grupo alquilamida C1-4,
 - (17) un grupo alquilcarbamato C1-4; o
 - (18)



- 20
- en la que una flecha a representa la unión al anillo Cy₁;
 X representa un enlace, un átomo de oxígeno, C=O o NH;
 un anillo Cy₂ representa un carbociclo monocíclico o carbociclo bicíclico C3-10 o un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de 4 a 10 miembros;
 R₆ representa:

- 25
- (1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenoilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 30
 35
 40
 45
- (i) un halógeno,
 - (ii) un grupo hidroxilo,
 - (iii) un grupo oxo;
 - (iv) -NH(alquilo C1-3);
 - (v) -N(alquilo C1-3)₂,
 - (vi) un grupo alcoxi C1-6,
 - (vii) un grupo amino,
 - (viii) un grupo ciano,
 - (ix) un grupo nitro;
 - (x) un grupo alquilsulfonilo C1-4,
 - (xi) un grupo sulfonamida,
 - (xii) un grupo alquilsulfonamida C1-4;
 - (xiii) un grupo carboxilo;
 - (xiv) -C(O)(O-alquilo C1-4),
 - (xv) un grupo fosfonooxi;
 - (xvi) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂;
 - (xvii) un grupo carbamoilo,
 - (xviii) un grupo alquilamida C1-4; y
 - (xix) un grupo alquilcarbamato C1-4,

- 50
 55
- (2) un halógeno,
 - (3) un grupo alcoxi C1-4,
 - (4) un grupo fosfonooxi;
 - (5) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂,
 - (6) un grupo sulfonamida,
 - (7) un grupo oxo;
 - (8) -NH(alquilo C1-3);
 - (9) -N(alquilo C1-3)₂;
 - (10) un grupo carboxilo;
 - (11) -C(O)(O-alquilo C1-4),
 - (12) un grupo carbamoilo,
 - (13) un grupo alquilamida C1-4,

- 5
 (14) un grupo hidroxilo,
 (15) un grupo amino;
 (16) un grupo ciano,
 (17) un grupo nitro,
 (18) un grupo alquilsulfonilo C1-4,
 (19) un grupo alquilsulfonamida C1-4; o
 (20) un grupo alquilcarbamato C1-4;

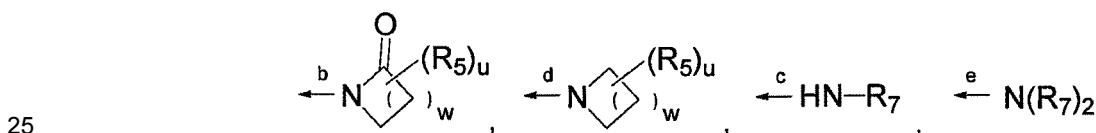
10
 A₁ y A₂ respectiva e independientemente representan =CR₃-, =CH- o =N-;
 A₃, A₄, A₅ y A₆ respectiva e independientemente representan =CR₄- o =N-;
 R₃ representa:

- 15
 (1) un halógeno; o
 (2) un grupo alquilo C1-3 o grupo alcoxi C1-3 opcionalmente sustituido con un halógeno;

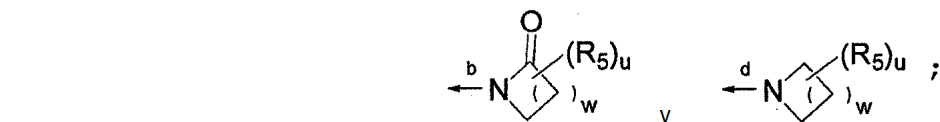
R₄ representa

- 20
 (1) un halógeno,
 (2) un grupo alquilo C1-3 o un grupo alcoxi C1-3 opcionalmente sustituido con un halógeno; o
 (3) un átomo de hidrógeno;

Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente oxidado, un grupo metileno o C=O;
 Z representa:



o un grupo:



que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono que forma el anillo;

R₅ representa un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

R₇ respectiva e independientemente representa:

- 35
 (1) un grupo alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6, un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono o un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con:

- 40
 (i) un halógeno,
 (ii) un grupo cicloalquilo C3-6,
 (iii) un grupo hidroxilo,
 (iv) un grupo oxo; y
 (v) un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros; o

- 45
 (2) un átomo de hidrógeno;

las flechas b, c, d y e representan la unión al anillo de tiazol; p representa un número entero de 0 a 5;

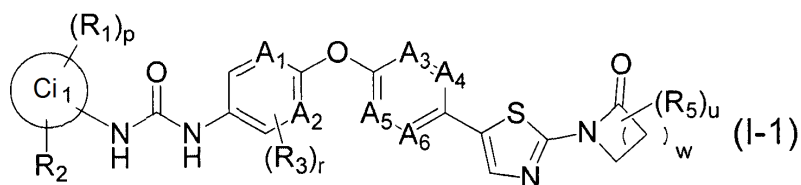
q representa un número entero de 0 a 7;

- 50
 r representa un número entero de 0 a 2;
 w representa un número entero de 1 a 5; y
 u representa un número entero de 0 a 2;

55
 a condición de que cuando p, q, r y u representen respectivamente un número entero de 2 o más, los grupos R₁, R₃, R₅ y R₆ pueden ser respectiva e independientemente iguales o diferentes; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

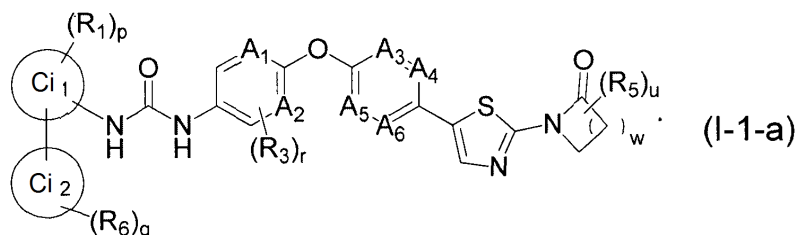
La presente invención también se refiere a:

[2] el compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, en el que la fórmula general (I) es:



en la que todos los símbolos representan los mismos significados que los que se han descrito en el punto [1] anterior;

5 [3] el compuesto de acuerdo con el punto [2] anterior, en el que la fórmula general (I-1) es:

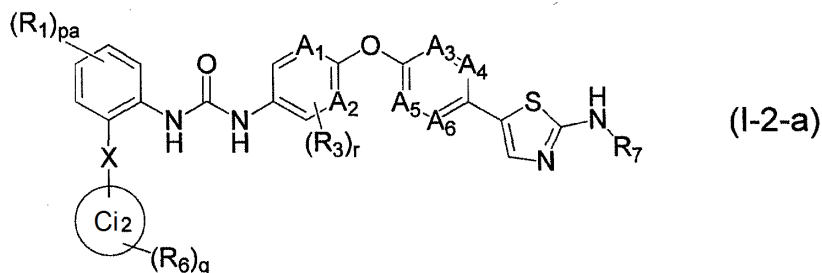


10 en la que todos los símbolos representan los mismos significados que los que se han descrito en el punto [1] anterior;

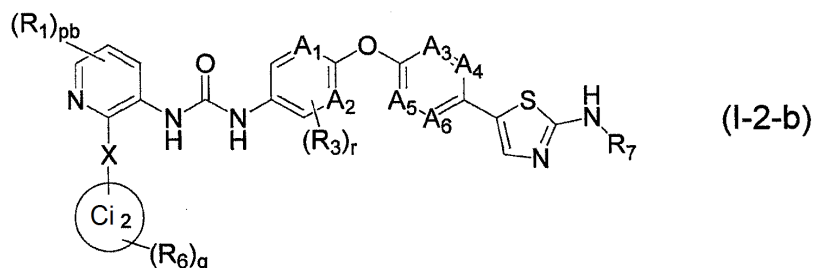
[4] el compuesto de acuerdo con los puntos [2] o [3] anterior, en los que el anillo Cy₁ es un anillo de benceno o un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros;

[5] el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, en los que uno de A₁ y A₂ es =N- y el otro es =CH- o ambos son =N- y A₃, A₄, A₅ y A₆ son =CH-;

15 [6] el compuesto de acuerdo con el punto [1], en el que la general fórmula (I) es:



20

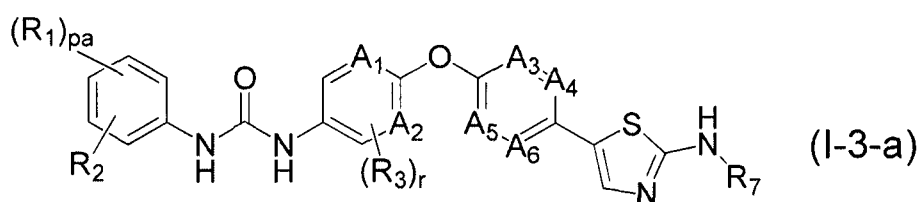


25 en la que pa representa un número entero de 0 a 4; pb representa un número entero de 0 a 3; y otros símbolos representan los mismos significados que los que se han descrito en el punto [1] anterior, a condición de que cuando pa y pb representen respectivamente un número entero de 2 o más, los grupos R₁ pueden ser iguales o diferentes;

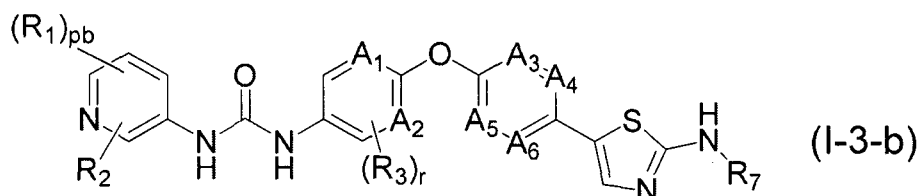
[7] el compuesto de acuerdo con el punto [6] anterior, en el que uno de A₁ y A₂ es =N- y el otro es =CH- o ambos son =N- y A₃, A₄, A₅ y A₆ son =CH-;

[8] el compuesto de acuerdo con el apartado [1] anterior, en el que la fórmula general (I) es:

30



o



5

en la que todos los símbolos representan los mismos significados que los que se han descrito en los puntos [1] y [6] anteriores,

[9] el compuesto de acuerdo con el punto [8] anterior, en el que uno de A₁ y A₂ es =N- y el otro es =CH- o ambos son =N- y A₃, A₄, A₅ y A₆ son =CH-;

[10] una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) descrita en el punto [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo como principio activo;

[11] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [10] anterior, que es un inhibidor de Trk;

[12] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [10] anterior, que es un agente profiláctico y/o terapéutico para el dolor, el prurito, la disfunción del tracto urinario inferior, el asma, la rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad de Chagas;

[13] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [12] anterior, en el que el dolor es dolor de la artrosis, el dolor por cáncer, la dorsalgia lumbar crónica, dorsalgia lumbar de la osteoporosis, el dolor de la fractura ósea, el dolor de la artritis reumatoide, el dolor neuropático, el dolor postherpético, el dolor de la neuropatía diabética, la fibromialgia, el dolor de pancreatitis, el dolor de la intersticial cistitis, dolor de la endometriosis, el dolor del síndrome del intestino irritable, la migraña o el dolor de la pulpitis;

[14] un medicamento que es una combinación del compuesto representado por la fórmula general (I) descrita en el punto [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y al menos uno seleccionado entre acetaminofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un opioide, un antidepresivo, un agente antiepiléptico, un antagonista de N-metil-D-aspartato, un relajante muscular, un agente antiarrítmico, un esteroide y un bisfosfonato;

[15] el compuesto representado por la fórmula general (I) descrita en el punto [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis y/o la terapia del dolor, el prurito, la disfunción del tracto urinario inferior, el asma, la rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad de Chagas;

[16] el compuesto representado por la fórmula general (I) descrita en el punto [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo para su uso como un inhibidor de Trk.

El presente compuesto tiene actividad inhibidora de Trk. El presente compuesto tiene, adicionalmente, una excelente selectividad para las cinasas. Además, el presente compuesto suprime persistentemente la hiper permeabilidad vascular para NGF en un ensayo in vivo y por tanto puede ser un agente profiláctico y/o terapéutico seguro para enfermedades en las que está implicada Trk, por ejemplo el dolor, el prurito, la disfunción del tracto urinario inferior, el asma, la rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad de Chagas.

Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se describirá específicamente en lo sucesivo en el presente documento.

En la presente invención, "un carbociclo monocíclico o carbociclo bicíclico C3-10" para el anillo Cy₁ puede incluir, por ejemplo, los anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno y perhidronaftaleno.

En la presente invención, "un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de 4 a 10 miembros" para el anillo Cy₁ pueden incluir, por ejemplo, anillos de oxetano, azetidina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno,

isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolidina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzodioxol, benzoxatiol, cromeno, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidin), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocina, tetrahidrocina, perhidrocina, benzoxatiana, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dioxolano, dioxano, dioxaindano, benzodioxano, tiocromano, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzoxathiina y cromano.

En la presente invención, "un grupo alquilo C1-6" en "un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo oxo" para R₁ puede incluir un grupo grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1, 2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-metil-1-etilpropilo, 2-metil-2-etilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo y 1,1-dimetilpentilo.

En la presente invención, "un grupo cicloalquilo C3-6" en "un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3" para R₁ puede incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En la presente invención, "un grupo alquilo C1-3" en "un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3" para R₁ puede incluir metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

En la presente invención, "un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" en "un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono y opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo oxo" para R₁ es un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno (-O-) que sustituye un grupo metileno (-CH₂-) en el grupo alquilo y puede incluir, por ejemplo, un grupo hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, etoxi, metoximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, isopropoxi, 1-metil-2-hidroxietilo, 1-metoxietilo, 1-hidroxipropilo, 1-hidroxil-1-metil-1-etilo, 1-hidroxil-1-metilpropilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo y 2-hidroxil y grupos 2-metilpropilo.

En la presente invención, "un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono y opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3" para R₁ representa un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono, el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo alquilo C1-3 o un grupo alquilo C1-3 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono.

En este contexto, "un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" es un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno (-O-) que sustituye un grupo metileno (-CH₂-) en el grupo cicloalquilo y puede incluir, por ejemplo, grupos oxilano, 1-oxetano, 2-oxetano, 1-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilo, 1-tetrahidro-2H-piranilo, 2-tetrahidro-2H-piranilo y 3-tetrahidro-2H-piranilo.

Además, en este contexto, "un grupo alquilo C1-3" pueden incluir metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Además, en este contexto, "un grupo alquilo C1-3 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" es un grupo alquilo C1-3 que tiene un átomo de oxígeno (-O-) que sustituye un grupo metileno (-CH₂-) en el grupo alquilo y puede incluir, por ejemplo, un grupo hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, etoxi, metoximetilo, 2-hidroxietilo y 1-hidroxietilo.

En la presente invención, "un grupo alquilo C1-6" en "un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) un halógeno; (ii) un grupo hidroxilo; (iii) -NH(alquilo C1-3); (iv) -N(alquilo C1-3)₂; (v) un grupo amino; (vi) un grupo ciano; (vii) un grupo nitro; (viii) un grupo alquilsulfonilo C1-4; (ix) un grupo sulfonamida; (x) un grupo alquilsulfonamida C1-4; (xi) un grupo oxo; (xii) un grupo carboxilo; (xiii) -C(O)(O-alquilo C1-4); (xiv) un grupo fosfonooxi; (xv) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂; (xvi) un grupo carbamoilo; (xvii) un grupo alquilamida C1-4; y (xviii) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₂ puede incluir grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-metil-1-etilpropilo, 2-metil-2-etilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo y 1,1-dimetilpentilo.

En la presente invención, "un grupo alqueno C2-6" en "un grupo alqueno C2-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) un halógeno; (ii) un grupo hidroxilo; (iii) -NH(alquilo C1-3); (iv) -N(alquilo C1-3)₂; (v) un grupo amino; (vi) un grupo ciano; (vii) un grupo nitro; (viii) un grupo alquilsulfonilo C1-4; (ix) un grupo sulfonamida; (x) un grupo alquilsulfonamida C1-4; (xi) un grupo oxo; (xii) un grupo carboxilo; (xiii) -C(O)(O-alquilo C1-4); (xiv) un grupo fosfonooxi; (xv) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂; (xvi) un grupo carbamoilo; (xvii) un grupo alquilamida C1-4; y (xviii) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₂ puede incluir grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

En la presente invención, "un grupo alquino C2-6" en "un grupo alquino C2-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) un halógeno; (ii) un grupo hidroxilo; (iii) -NH(alquilo C1-3); (iv) -N(alquilo C1-3)₂; (v) un grupo amino; (vi) un grupo ciano; (vii) un grupo nitro; (viii) un grupo alquilsulfonilo C1-4; (ix) un grupo sulfonamida; (x) un grupo alquilsulfonamida C1-4; (xi) un grupo oxo; (xii) un grupo carboxilo; (xiii) -C(O)(O-alquilo C1-4); (xiv) un grupo fosfonooxi; (xv) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂; (xvi) un grupo carbamoilo; (xvii) un grupo alquilamida C1-4; y (xviii) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₂ puede incluir grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

En la presente invención, "un alquilo C1-3" en "(iii) -NH(alquilo C1-3) y (iv) -N(alquilo C1-3)₂", que son sustituyentes de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6" para R₂ puede incluir metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. En el caso de -N(alquilo C1-3)₂, los respectivos "grupos alquilo C1-3" pueden ser iguales o diferentes.

En la presente invención, "un grupo alquilsulfonilo C1-4" en "(11) un grupo alquilsulfonilo C1-4" para R₂ y en "(viii) un grupo alquilsulfonilo C1-4", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6" para R₂ pueden incluir un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo, un grupo se-butilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo y un grupo isobutilsulfonilo.

En la presente invención, "un grupo sulfonamida" en "(12) un grupo sulfonamida" para R₂ y en "(ix) un grupo sulfonamida", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6" para R₂ es un grupo -SO₂NH₂.

En la presente invención, "un grupo alquilsulfonamida C1-4" en "(13) un grupo alquilsulfonamida C1-4" para R₂ y en "(x) un grupo alquilsulfonamida C1-4", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo C2-6 alqueno o un grupo alquino C2-6" para R₂ representa -SO₂NH(alquilo C1-4), -SO₂N(alquilo C1-4)₂, -NHSO₂(alquilo C1-4), -N(alquilo C1-4)SO₂(alquilo C1-4) y -N(SO₂(alquilo C1-4))₂, y "alquilo C1-4" en "un grupo alquilsulfonamida C1-4" puede incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo e isobutilo. En los casos de -SO₂N(alquilo C1-4)₂, -N(alquilo C1-4)SO₂(alquilo C1-4) y -N(SO₂(alquilo C1-4))₂, los respectivos grupos "alquilo C1-4" pueden ser iguales o diferentes.

En la presente invención, "-C(O)(O-alquilo C1-4)" en "(5)-C(O)(O-alquilo C1-4)" para R₂ y en "(xiii)-C(O)(O-alquilo C1-4)", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6" para R₂ representa un grupo éster carboxílico y puede incluir de forma específica, por ejemplo, grupos éster metílico, éster etílico, éster n-propílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster sec-butílico, éster terc-butílico y éster isobutílico.

En la presente invención, "un grupo fosfonooxi" en "(6) un grupo fosfonooxi" para R₂ y en "(xiv) un grupo fosfonooxi", que es un sustituyente de "(1) un alquilo C1-6 grupo, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6" para R₂ es un grupo-OP (o) (OH)₂ grupoinvención,".

En la presente invención, "-OP(O)(O-alquilo C1-4)₂" en "(7)-OP(O)(O-alquilo C1-4)₂" para R₂ y en "(xv)-OP(O)(O-alquilo C1-4)₂", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6" para R₂ representa un grupo éster fosfónico y "alquilo C1-4" en "-OP(O)(O-alquilo C1-4)₂" puede incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo e isobutilo siendo los respectivos "grupos alquilo C1-4" iguales o

diferentes.

En la presente invención, "un grupo carbamoilo" en "(15) un grupo carbamoilo" para R₂ y en "(xvi) un grupo carbamoilo", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6" para R₂ es un grupo -C(O)NH₂.

En la presente invención, "un grupo alquilamida C1-4" en "(16) un grupo alquilamida C1-4" para R₂ y en "(xvii) un grupo alquilamida C1-4", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6" para R₂ representa -C(O)NH(alquilo C1-4), -C(O)N(alquilo C1-4)₂, -NHC(O)(alquilo C1-4), -N(alquilo C1-4)C(O)(alquilo C1-4) y -N(C(O)(alquilo C1-4))₂, y "alquilo C1-4" en "un grupo alquilamida C1-4" puede incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo. En los casos de -C(O)N(alquilo C1-4)₂, -N(alquilo C1-4)C(O)(alquilo C1-4) y -N(C(O)(alquilo C1-4))₂, los respectivos grupos "alquilo C1-4" pueden ser iguales o diferentes.

En la presente invención, "un grupo alquilcarbamato C1-4" en "(17) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₂ y en "(xviii) un grupo alquilcarbamato C1-4", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6" para R₂ representa -NHC(O)O(alquilo C1-4), -N(alquilo C1-4)C(O)O(alquilo C1-4) y -N(C(O)O(alquilo C1-4))₂, y "alquilo C1-4" en "un grupo alquilcarbamato C1-4" puede incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo e isobutilo. En los casos de -N(alquilo C1-4)C(O)O(alquilo C1-4) y -N(C(O)O(alquilo C1-4))₂, los respectivos grupos "alquilo C1-4" pueden ser iguales o diferentes.

En la presente invención, "un carbociclo monocíclico o carbociclo bicíclico C3-10" para el anillo Cy₂ pueden incluir, por ejemplo, anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno y perhidronaftaleno.

En la presente invención, "un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico de 4 a 10 miembros" para el anillo Cy₂ puede incluir, por ejemplo, anillos oxetano, azetidina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolidina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzodioxol, benzoxatiol, cromeno, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperazina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, perhidropiridina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidin), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dioxolano, dioxano, dioxaindano, benzodioxano, tiocromano, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzoxatiina, piridina y cromano.

En la presente invención, "un grupo alquilo C1-6" en "un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) un halógeno; (ii) un grupo hidroxilo; (iii) un grupo oxo; (iv) -NH(alquilo C1-3); (v) -N(alquilo C1-3)₂; (vi) un grupo alcoxi C1-6; (vii) un grupo amino; (viii) un grupo ciano; (ix) un grupo nitro; (x) un grupo alquilsulfonilo C1-4; (xi) un grupo sulfonamida; (xii) un grupo alquilsulfonamida C1-4; (xiii) un grupo carboxilo; (xiv) -C(O)(O-alquilo C1-4); (xv) un grupo fosfonooxi; (xvi) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂; (xvii) un grupo

carbamoilo; (xviii) un grupo alquilamida C1-4; y (xix) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₆ tiene el mismo significado que "un grupo alquilo C1-6" en "un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo oxo" para R₁ como se ha descrito anteriormente.

5 En la presente invención, "un grupo alquenilo C2-6" en "un grupo alquenilo C2-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) un halógeno; (ii) un grupo hidroxilo; (iii) un grupo oxo; (iv) -NH(alquilo C1-3); (v) -N(alquilo C1-3)₂; (vi) un grupo alcoxi C1-6; (vii) un grupo amino; (viii) un grupo ciano; (ix) un grupo nitro; (x) un grupo alquilsulfonilo C1-4; (xi) un grupo sulfonamida; (xii) un grupo alquilsulfonamida C1-4; (xiii) un grupo carboxilo; (xiv) -C(O)(O-alquilo C1-4), (xv) un grupo fosfonooxi; (xvi) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂; (xvii) un grupo carbamoilo; (xviii) un grupo alquilamida C1-4; y (xix) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₆ tiene el mismo significado que "un grupo alquenilo C2-6" para R₂ como se ha descrito anteriormente.

15 En la presente invención, "un grupo alquinilo C2-6" en "un grupo alquinilo C2-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) un halógeno; (ii) un grupo hidroxilo; (iii) un grupo oxo; (iv) -NH(alquilo C1-3); (v) -N(alquilo C1-3)₂; (vi) un grupo alcoxi C1-6; (vii) un grupo amino; (viii) un grupo ciano; (ix) un grupo nitro; (x) un grupo alquilsulfonilo C1-4; (xi) un grupo sulfonamida; (xii) un grupo alquilsulfonamida C1-4; (xiii) un grupo carboxilo; (xiv) -C(O)(O-alquilo C1-4), (xv) un grupo fosfonooxi; (xvi) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂; (xvii) un grupo carbamoilo; (xviii) un grupo alquilamida C1-4; y (xix) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₆ tiene el mismo significado que "un grupo alquinilo C2-6" para R como se ha descrito anteriormente.

20 En la presente invención, "un grupo cicloalquilo C3-6" en "un C3-6 grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) un halógeno; (ii) un grupo hidroxilo; (iii) un grupo oxo; (iv) -NH(alquilo C1-3); (v) -N(alquilo C1-3)₂; (vi) un grupo alcoxi C1-6; (vii) un grupo amino; (viii) un grupo ciano; (ix) un grupo nitro; (x) un grupo alquilsulfonilo C1-4; (xi) un grupo sulfonamida; (xii) un grupo alquilsulfonamida C1-4; (xiii) un grupo carboxilo; (xiv) -C(O)(O-alquilo C1-4); (xv) un grupo fosfonooxi; (xvi) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂; (xvii) un grupo carbamoilo; (xviii) un grupo alquilamida C1-4; y (xix) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₆ tiene el mismo significado que "un grupo cicloalquilo C3-6" en "un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3" para R₁ como se ha descrito anteriormente.

30 En la presente invención, "alquilo C1-3" en "(iv) -NH(alquilo C1-3) y (v) -N(C1-3 alquilo)₂", que son sustituyentes de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ y en "-NH(alquilo C1-3) y -N(alquilo C1-3)₂" en "(8) -NH(alquilo C1-3) y (9) -N(alquilo C1-3)₂" para R₆ puede incluir metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. En el caso de -N(alquilo C1-3)₂, los respectivos grupos "alquilo C1-3" pueden ser iguales o diferentes.

35 En la presente invención, "un grupo alcoxi C1-6" en "(vi) un grupo alcoxi C1-6", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ puede incluir, por ejemplo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, terc-butoxi, isobutoxi, pentiloxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, hexiloxi, pentiloxi 1-metil-, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 1-metil-1-etilpropoxi, 1-metil-2-etilpropoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1-etil-2-metilpropoxi, 2-etil-2-metilpropoxi y 1-etilbutoxi.

45 En la presente invención, "un grupo alquilsulfonilo C1-4" en "(18) un grupo alquilsulfonilo C1-4" para R₆ y en "(x) un grupo alquilsulfonilo C1-4", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ tiene el mismo significado que "un grupo C1-4 alquilsulfonilo" en "(11) un grupo alquilsulfonilo C1-4" para R₂ como se ha descrito anteriormente.

50 En la presente invención, "un grupo alquilsulfonamida C1-4" en "(19) un grupo alquilsulfonamida C1-4" para R₆ y "(xii) un grupo alquilsulfonamida C1-4", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ tiene el mismo significado que "un grupo alquilsulfonamida C1-4" en "(13) un grupo alquilsulfonamida C1-4" para R₂ como se ha descrito anteriormente.

55 En la presente invención, "-C(O)(O-alquilo C1-4)" en "(11) -C(O)(O-alquilo C1-4)" para R₆ y en "(xiv) -C(O)(O-alquilo C1-4)", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ tiene el mismo significado que "-C(O)(O-alquilo C1-4)" en "(5) -C(O)(O-alquilo C1-4)" para R₂ como se ha descrito anteriormente.

60 En la presente invención, "un grupo carbamoilo" en "(12) un grupo carbamoilo" para R₆ y en "(xvii) un grupo carbamoilo", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ es un grupo -C(O)NH₂.

65 En la presente invención, "un grupo alquilamida C1-4" en "(13) un grupo alquilamida C1-4" para R₆ y en "(xviii) un grupo alquilamida C1-4", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ tiene el mismo significado que "un grupo alquilamida C1-4" en "(16) un grupo alquilamida C1-4" para R₂ descrito anteriormente.

En la presente invención, "un grupo alquilcarbamato C1-4" en "(20) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₆ y en "(xix) un grupo alquilcarbamato C1-4", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ tiene el mismo significado que "un grupo alquilcarbamato C1-4" en "(17) un grupo alquilcarbamato C1-4" para R₂ como se ha descrito anteriormente.

5 En la presente invención, "un grupo alcoxi C1-4" en "(3) un grupo alcoxi C1-4" para R₆ puede incluir, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, terc-butoxi, e isobutoxi.

10 En la presente invención, "un grupo fosfonooxi" en "(4) un grupo fosfonooxi" para R₆ y en "(xv) un grupo nooxi fosfo", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ es un grupo -OP(O)(OH)₂.

15 En la presente invención, "-OP(O)(O-alquilo C1-4)₂" en "(5) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂" para R₆ y en "(xvi) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ representa un grupo éster fosfónico, y "alquilo C1-4" en "-OP(O)(O-alquilo C1-4)₂" puede incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo e isobutilo siendo el respectivo "alquilo C1-4" igual o diferente.

20 En la presente invención, "un grupo sulfonamida" en "(6) un grupo sulfonamida" para R₆ y en "(xi) un grupo sulfonamida", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo alquinilo C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6" para R₆ es un grupo -SO₂NH₂.

25 En la presente invención, "un grupo alquilo C1-3" en "un grupo alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con un halógeno" para R₃ tiene el mismo significado que "un grupo alquilo C1-3" en "un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3" para R₁ como se ha descrito anteriormente.

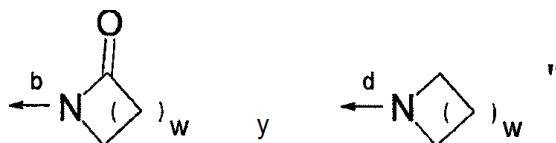
En la presente invención, "un grupo alcoxi C1-3" en "un grupo alcoxi C1-3 opcionalmente sustituido con un halógeno" para R₃ puede incluir metoxi, etoxi, propoxi y isopropoxi.

30 En la presente invención, "un grupo alquilo C1-3" en "un grupo alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con un halógeno" para R₄ tiene el mismo significado que "un grupo alquilo C1-3" en "un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3" para R₁ como se ha descrito anteriormente.

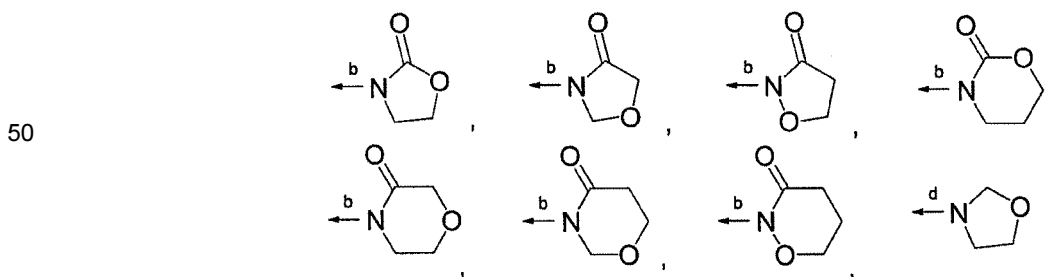
35 En la presente invención, "un grupo alcoxi C1-3" en "un grupo alcoxi C1-3 opcionalmente sustituido con un halógeno" para R₄ tiene el mismo significado que "un grupo C1-3 alcoxi" en "un grupo alcoxi C1-3 opcionalmente sustituido con un halógeno" para R₃ como se ha descrito anteriormente.

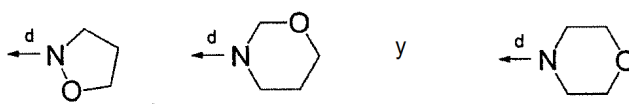
40 En la presente invención, "un átomo de azufre opcionalmente oxidado" para Y representa "un átomo de azufre" y "un átomo de azufre oxidado" y "un átomo de azufre oxidado" representa un grupo sulfóxido (-SO-) y un grupo sulfonilo (-SO₂-).

En la presente invención, "un grupo:



45 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono que forma el anillo" para Z es un grupo que tiene un átomo de oxígeno (-O-) que sustituye un grupo metileno (-CH₂-) que forma el anillo y puede incluir, por ejemplo: anillos





En la presente invención, "un grupo alquilo C1-4" en "un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo" para R_5 puede incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo e isobutilo.

En la presente invención, "un grupo alquilo C1-6" en "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6, un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono o un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" para R_7 tiene el mismo significado que "un grupo alquilo C1-6" en "un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo oxo" para R_1 como se ha descrito anteriormente.

En la presente invención, "un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" en "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6, un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono o un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" para R_7 es un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno (-O-) que sustituye un grupo metileno (-CH₂-) en el grupo alquilo y puede incluir, por ejemplo, un grupo hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, etoxi, metoximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, isopropoxi, 1-metil-2-hidroxietilo, 1-metoxietilo, 1-hidroxipropilo, 1-hidroximetil-1-etil-1-etil-1-etil, butoxi, propoximetilo, 1-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-etoxietilo, 1-metoxipropan-2-ilo, sec-butoxi, 2-metoxipropilo, isobutoxi, isopropoximetilo, 1-hidroximetilpropilo, 2-hidroximetilpropilo y 2-hidroximetilpropilo.

En la presente invención, "un grupo cicloalquilo C3-6" en "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6, un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono o un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" para R_7 y en "(ii) un grupo cicloalquilo C3-6", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6, un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono o un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo un átomo de carbono" para R_7 tiene el mismo significado que "un grupo cicloalquilo C3-6" en "un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3" para R_1 , como se ha descrito anteriormente.

En la presente invención, "un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" en "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6, un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono o un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" para R_7 es, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno (-O-) que sustituye un grupo de metileno (-CH₂-) en el grupo cicloalquilo y puede incluir grupos oxiranilo, 1-oxetanilo, 2-oxetanilo, 1-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilo, 1-tetrahidro-2H-piranilo, 2-tetrahidro-2H-piranilo y 3-tetrahidro-2H-piranilo.

En la presente invención, "un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros" en "(v) un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros", que es un sustituyente de "(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6, un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono o un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono" para R_7 puede incluir anillos oxetano, tietano, azetidina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, pirano, tiofeno, tiopirano, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, morfolina, tiomorfolina, cicloxabutano y oxatiano.

En la presente invención, "un halógeno" puede incluir flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente invención, "un heterociclo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros" para el anillo Cy_1 puede incluir, por ejemplo, anillos furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina y 1,2,3-triazina.

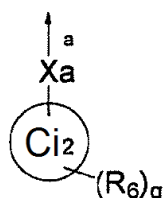
En la presente invención, la frase "opcionalmente sustituido" indica la no sustitución o la sustitución con cualquier número de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 8 y

aún más preferentemente de 1 a 6.

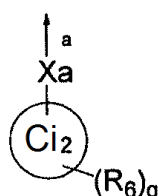
En la presente invención, el anillo Cy_1 es preferentemente benceno, naftaleno, ciclohexano, piperidina y un heterociclo aromático monocíclico o heterociclo aromático bicíclico de 5 a 10 miembros, más preferentemente benceno, ciclohexano, piperidina y un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, aún más preferentemente benceno y un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, aún más preferentemente benceno, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina, en particular preferentemente benceno, piridina o pirazol y mucho más preferentemente benceno o piridina.

En la presente invención, R_1 es preferentemente (1) un halógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo, más preferentemente un halógeno, un grupo metilo, trifluorometilo, terc-butilo, 1,1-difluoroetilo, isopropilo, ciclopropilo, oxetanilo o difluorometilo, todavía más preferentemente un halógeno, metilo o trifluorometilo y en particular preferentemente trifluorometilo.

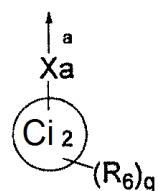
En la presente invención, R_2 es preferentemente isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo 1-hidroxil-1-metiletilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxil-3-metil-1-butinilo, metilsulfonilo ($-SO_2CH_3$), metilsulfonamida ($-SO_2NHCH_3$) o dimetilsulfonamida ($-SO_2N(CH_3)_2$), o:



en la que, Xa representa un enlace o un átomo de oxígeno y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior; más preferentemente un grupo isopropilo, metilsulfonilo, metilsulfonamida o dimetilsulfonamida, o:



en la que, Xa representa un enlace o un átomo de oxígeno y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior; y aún más preferentemente:



en la que, Xa representa un enlace o un átomo de oxígeno y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior.

En la presente invención, X es preferentemente un enlace o un átomo de oxígeno y más preferentemente un enlace.

En la presente invención, Xa es preferentemente un enlace.

En la presente invención, el anillo Cy_2 es preferentemente un carbociclo monocíclico C3-10 o un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de 5 a 10 miembros, más preferentemente ciclopropano, benceno, ciclohexano, indano, tetrahidronaftaleno, pirano, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, imidazol, triazol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropiridina, benzodioxano, piperazina, perhidroindeno, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiofeno,

indolina, benzodioxol, benzoxatiol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, cromano, tiocromano, tetrahydroquinolina, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzoxatiina, dihidrobenzoxazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol o tetrahidronaftaleno, aún más preferentemente benceno, ciclohexano, pirazol, imidazol, triazol o piridina, en particular preferentemente benceno, piridina, pirazol, imidazol o triazol y mucho más preferentemente benceno o piridina.

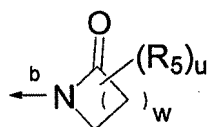
5 En la presente invención, R₆ es preferentemente un halógeno, un grupo hidroxilo, un alquilo C1-4, un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, un alquilo C1-4 sustituido con un grupo hidroxilo, un cicloalquilo C3-6, un alcoxi C1-4, carboxilo, -CO₂(alquilo C1-4), un grupo acetilamida (-NHCOCH₃), un grupo fosfonooxi y/o un grupo sulfonamida, más preferentemente un átomo de flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 10 ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isobutoxi, 1-hidroxipropilo, 1-hidroxietilo, hidroximetilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o un grupo acetilamida, un grupo fosfonooxi o un grupo sulfonamida, todavía más preferentemente un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, hidroximetilo, metoxicarbonilo o un grupo acetilamida, un grupo fosfonooxi o un grupo sulfonamida, en particular preferentemente un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo, 15 etilo, metoxi o hidroximetilo y los más preferentemente un flúor, un cloro, metilo o trifluorometilo.

En la presente invención, R₃ es preferentemente un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi y aún más preferentemente un flúor.

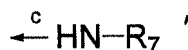
20 En la presente invención, R₄ es preferentemente un hidrógeno, un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi, más preferentemente un hidrógeno, un flúor, un cloro o un grupo metoxi y aún más preferentemente un hidrógeno o un flúor.

En la presente invención, Y es preferentemente un átomo de oxígeno.

25 En la presente invención, Z es preferentemente:



30 o



más preferentemente:



en la que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior.

40 En la presente invención, R₅ es preferentemente un grupo hidroxilo o un grupo hidroximetilo.

En la presente invención, R₇ es preferentemente un alquilo C1-6, más preferentemente etilo, n-propilo, isopropilo o un grupo terc-butilo y aún más preferentemente un grupo n-propilo.

45 En la presente invención, p es preferentemente un número entero de 0 a 2.

En la presente invención, q es preferentemente un número entero de 0 a 2.

En la presente invención, r es preferentemente un número entero de 0 a 2.

50 En la presente invención, w es preferentemente un número entero de 2 a 4.

En la presente invención, u es preferentemente un número entero de 0 a 1.

55 En la presente invención, pa es preferentemente un número entero de 0 a 2.

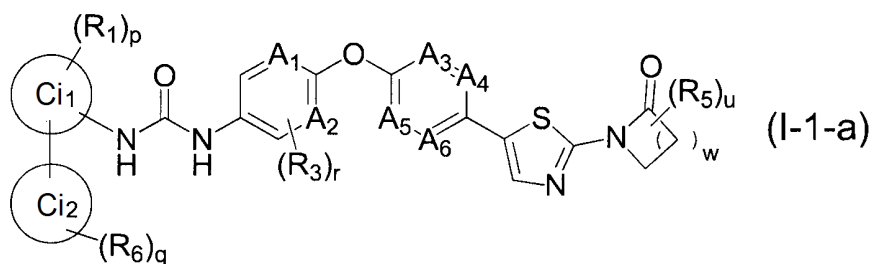
En la presente invención, pb es preferentemente un número entero de 0 a 2.

En la presente invención, pc como se describe en el presente documento a continuación es preferentemente un número entero de 0 a 1.

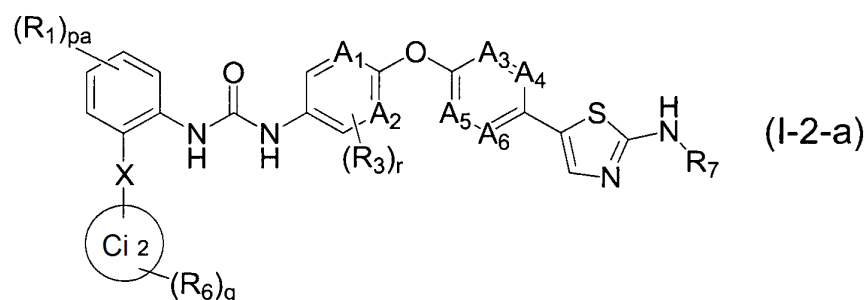
5 En la presente invención, ra como se describe en el presente documento a continuación es preferentemente un número entero de 0 a 1.

En la presente invención, t como se describe en el presente documento a continuación es preferentemente un número entero de 0 a 2.

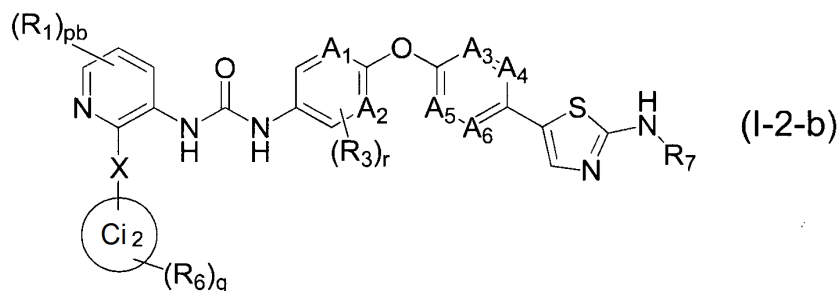
10 En la presente invención, la fórmula general (I) es preferentemente los que tienen las combinaciones de las definiciones preferidas para el anillo Cy₁, R₂, X, el anillo Cy₂, R₆, R₃, R₄, Y, Z, R₅, R₇, p, q, r, w, u, pa, pb, pc, ra y t y más preferentemente un compuesto representado por:



15



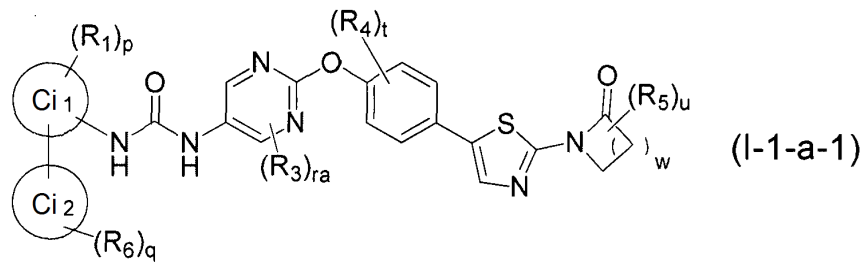
o



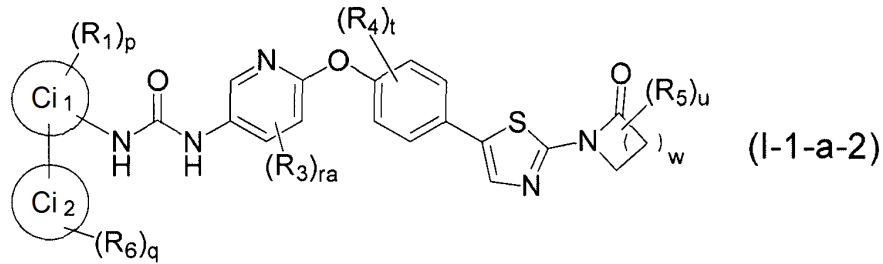
20

en las que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

25 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a) es aún más preferentemente un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-1-a-1) o la fórmula general (I-1-a-2):



o



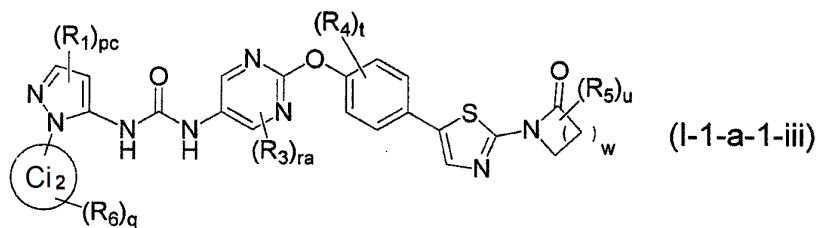
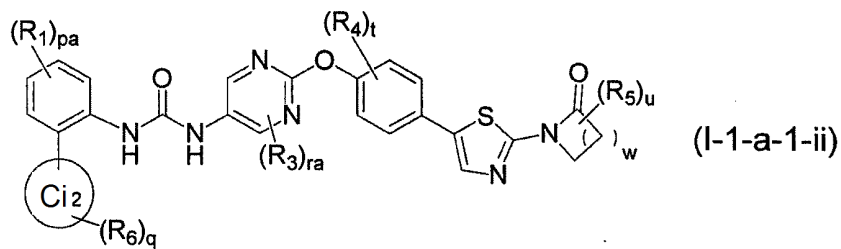
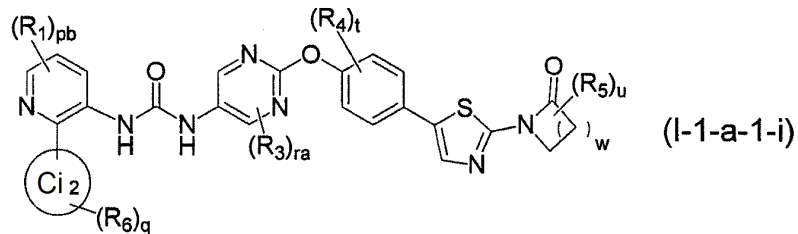
5

en las que ra representa un número entero de 0 a 3; t representa un número entero de 0 a 4; y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

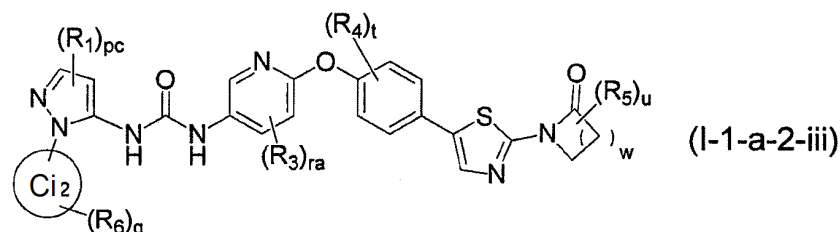
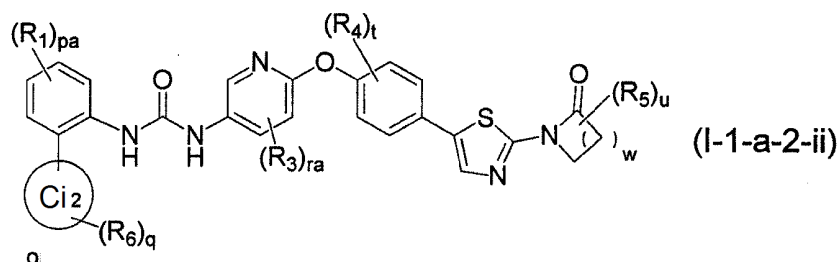
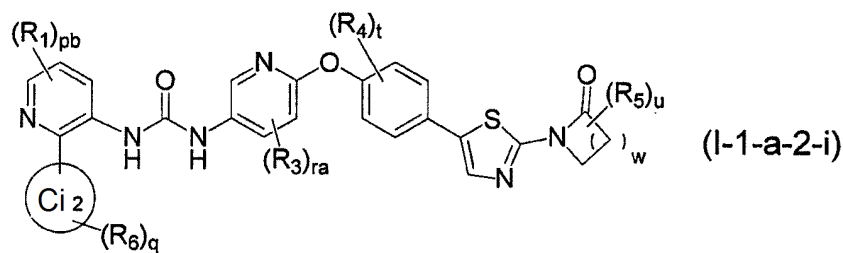
10

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a-1) o el compuesto representado por la general fórmula (I-1-a-2) es en particular preferentemente un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-1-a-1-i), fórmula general (I-1-a-1-ii), fórmula general (I-1-a-1-iii), fórmula general (I-1-a-2-i), fórmula general (I-1-a-2-ii) o fórmula general (I-1-a-2-iii):

15



20



5

en las que ra representa un número entero de 0 a 3; t representa un número entero de 0 a 4; pc representa un número entero de 0 a 2; y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

10

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a-1-i), el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a-1-ii), el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a-1-iii), el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a-2-i), el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a-2-ii) o el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a-2-iii) es en particular preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que el anillo Cy₂ es un carbociclo monocíclico C3-10 o un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de 5 a 10 miembros; R₁ es (1) un átomo de halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroximetilo; R₆ es (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un alquilo C1-4, (4) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (5) un alquilo C1-4 sustituido con un hidroxilo grupo, (6) un cicloalquilo C3-6, (7) un alcoxi C1-4, (8) carboxilo, (9) -CO₂(alquilo C1-4), (10) un grupo acetilamida, (11) un grupo fosfonooxi o (12) un grupo sulfonamida; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; pc es un número entero de 0 a 1; q es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que el anillo Cy₂ es ciclopropano, benceno, ciclohexano, indano, tetrahidronaftaleno, pirano, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, imidazol, triazol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropiridina, benzodioxano, piperazina, perhidroindeno, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, indolina, benzodioxol, benzoxatiol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, cromano, tiocromano, tetrahydroquinolina, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzoxathiina, dihidrobenzoxazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol o tetrahidronaftaleno; R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroximetilo; R₆ es (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un alquilo C1-4, (4) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (5) un alquilo C1-4 sustituido con un hidroxilo grupo, (6) un cicloalquilo C3-6, (7) un alcoxi C1-4, (8) carboxilo, (9) -CO₂(alquilo C1-4), (10) un grupo acetilamida, (11) un grupo fosfonooxi o (12) un grupo sulfonamida; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; PC es un número entero de 0 a 1; q es un número entero de 0 a 2; Ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4;

40

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, aún más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que el anillo Cy₂ es benceno, piridina, pirazol, imidazol o triazol; R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroximetilo; R₆ es (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un alquilo C1-4, (4) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (5) un alquilo C1-4 sustituido con un grupo hidroxilo, (6) un cicloalquilo C3-6, (7) un alcoxi C1-4, (8) carboxilo, (9) -CO₂(alquilo C1-4), (10) un grupo acetilamida, (11) un grupo fosfonooxi o (12) un grupo sulfonamida; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; pc es un número entero de 0 a 1; q es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1 y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a-1) o el compuesto representado por la fórmula general (I-1-a-2) es mucho más preferentemente:

- (1) 1-[5,6'-bis(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (2) 1-[5,6'-bis(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (3) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (4) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (5) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (6) 1-[2-(2-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (7) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (8) 1-[2-(2-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (9) 1-[2-(4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (10) 1-[2-(3-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (11) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-azepanil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (12) 1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (13) 1-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (14) 1-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (15) 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (16) 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (17) 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (18) 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{3-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (19) 1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]urea,
- (20) 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-azepanil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (21) 1-[1-[3-(hidroximetil)-4-metilfenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (22) 1-[1-[4-(hidroximetil)-3-metilfenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (23) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (24) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-[3,4,5-trimetilfenil]-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (25) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-[3,4,5-trimetilfenil]-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (26) 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,

- (27) 1-[1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (28) 1-{3-(2-metil-2-propanil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 5 (29) 1-{3-(2-metil-2-propanil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il}-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (30) 1-[1-(4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (31) 1-[1-mesitil-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 10 (32) 1-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (33) 1-[1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 15 (34) 1-[1-(2,3-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (35) 1-[1-(4-metoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (36) 1-[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 20 (37) 1-[1-(2-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (38) 1-[1-(2-fluoro-3-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 25 (39) 1-[1-(3-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (40) 1-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (41) 3-[3-(2-metil-2-propanil)-5-{{(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)carbamoil}amino)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo,
- 30 (42) N-{4-[3-(2-metil-2-propanil)-5-{{(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)carbamoil}amino)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida,
- (43) 1-[1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 35 (44) 1-{3-(2-metil-2-propanil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il}-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (45) 1-[1-(2,3-dimetoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (46) 1-[1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 40 (47) 1-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il}-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (48) 1-[1-(2-cloro-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 45 (49) 1-[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (50) 1-[1-(2-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (51) 1-[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 50 (52) 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (53) 1-[1-(3-butoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 55 (54) 1-{3-(2-metil-2-propanil)-1-(4-propilfenil)-1H-pirazol-5-il}-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (55) 1-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (56) 1-{3-(2-metil-2-propanil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 60 (57) 1-[1-(4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (58) 1-[1-(3-metoxi-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 65 (59) 1-[1-(3-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,

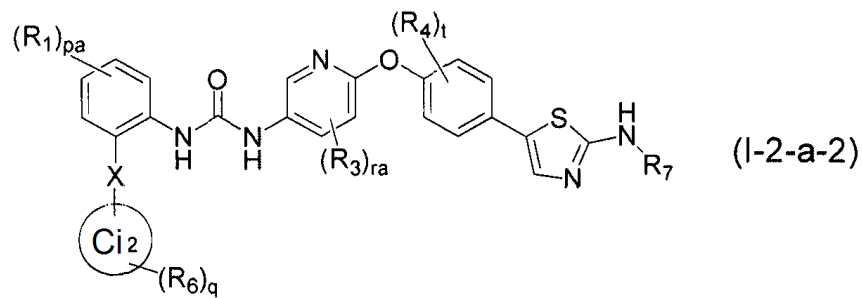
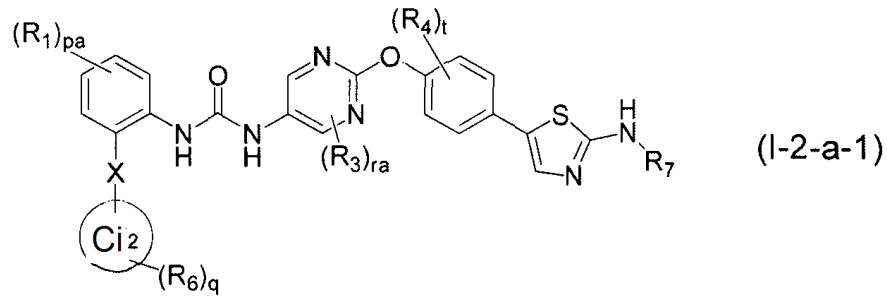
- (60) 1-[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (61) 1-{1-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 5 (62) 1-[1-(3-metoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (63) 1-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 10 (64) 1-[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (65) 1-[1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (66) 1-[1-(3,5-dimetil-4-propoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 15 (67) 1-[1-(3-isopropilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (68) 1-[1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 20 (69) 1-[1-(2-cloro-6-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (70) 1-[1-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (71) 1-[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 25 (72) 1-[1-(2-etilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (73) 1-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-azepanil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 30 (74) 1-[1-(2-clorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (75) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (76) 1-[1-(3-etilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 35 (77) 1-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (78) 1-[1-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 40 (79) 1-[1-(3-metoxi-2,4-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (80) 1-[1-(2-metoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 45 (81) 1-[1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (82) 1-[1-(2-cloro-5-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (83) 1-[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 50 (84) 1-[1-(3-fluoro-2,4-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (85) 1-[1-(2-cloro-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (86) 4-[3-(2-metil-2-propanil)-5-{{(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)carbamoil}amino}-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida,
- 55 (87) 1-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)urea,
- (88) 1-(5-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)-3-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]urea,
- 60 (89) 1-[1-(1-metil-1H-indol-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (90) 1-[1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (91) 1-[1-(2-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 65 (92) 1-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,

- (93) 1-[3-(1,1-difluoroetil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (94) 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 5 (95) 1-[1-(2-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (96) 1-[3-(1,1-difluoroetil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 10 (97) 1-(3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (98) 1-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (99) 1-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (100) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(6-metil-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 15 (101) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (102) 1-[1-(6-isopropoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 20 (103) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(6-metil-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (104) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (105) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- 25 (106) 1-[2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (107) 1-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (108) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 30 (109) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (110) 1-[1-ciclohexil-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 35 (111) 1-[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (112) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (113) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- 40 (114) 1-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (115) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (116) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)-3-[2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (117) 1-[6'-metil-5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)urea,
- 45 (118) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (119) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (120) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-3-il]urea,
- (121) 1-[2-(4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)urea,
- 50 (122) 1-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)urea,
- (123) 1-[1-oxido-2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (124) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)-3-[5-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]fenil]urea,
- 55 (125) 1-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (126) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]urea,
- (127) 1-[2-(6-metoxi-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)urea,
- 60 (128) 1-[2-(3-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)urea,
- (129) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]urea,
- (130) 1-[2-(1-oxido-4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)urea,
- 65 (131) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-3-piridinil)-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenil]urea,
- (132) 1-[2-(4-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoksi}-5-

- pirimidinil]urea,
 (133) 1-[2-(1-oxido-4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 5 (134) 1-[2-(1-oxido-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (135) 1-[2-(1-oxido-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (136) 1-[2-(2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 10 (137) 1-[2-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (138) 1-[2-(2-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 15 (139) 1-(1-oxido-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)3-piridinil]urea,
 (140) 1-[2-(4-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (141) 1-[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 20 (142) 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (143) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
 (144) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 25 (145) 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (146) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-3-il]urea,
 (147) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (148) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]urea,
 (149) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 30 (150) 1-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (151) dihidrógeno fosfato de 3-[3-[[2(4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-pirimidinil]carbamoil]amino)-5-(trifluorometil)-2-piridinil]fenilo,
 (152) 1-[6-(6-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]-3-piridinil]oxi)-3-piridinil]-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)3-piridinil]urea,
 35 (153) 1-[2-(4-{2-[4S]-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidinil}-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
 (154) 1-(2-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
 40 (155) 1-(2-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (156) 1-[2-(1-oxido-3-piridinil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (157) 1-[2-(1-oxido-3-piridinil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 45 (158) 1-(6-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
 (159) 1-(6-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 50 (160) 1-[2-(2-metil-4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (161) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (162) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 55 (163) 1-(4-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
 (164) 1-(4-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 60 (165) 1-[2-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (166) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (167) 1-(2-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 65 (168) 1-(2-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,

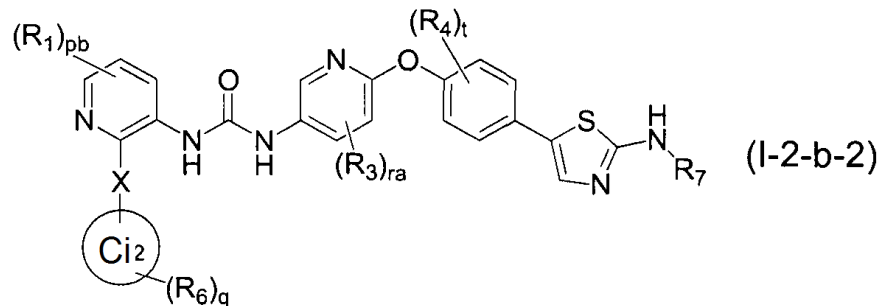
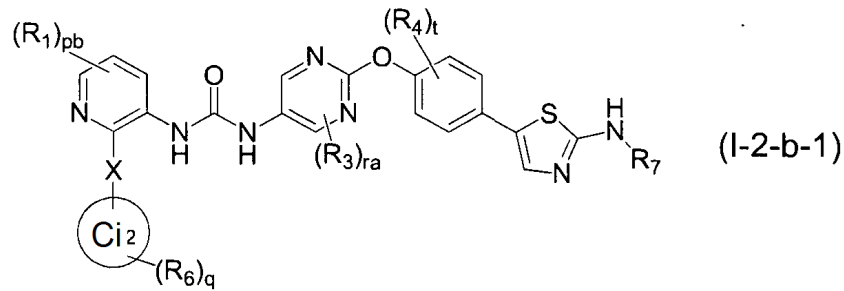
- (169) 1-[2-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (170) 1-(2-{4-[2-(2-metil-5-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
 5 (171) 1-(2-{4-[2-(2-metil-5-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (172) 1-[5-(2-metil-2-propanil)-2-(3-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 10 (173) 1-(5-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
 (174) 1-(S-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (175) 1-[2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 15 (176) 1-[2-(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (177) 1-[5-(3-oxetanol)-2-fenil-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (178) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 20 (179) 1-[5-(3-oxetanol)-2-(3-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (180) 1-(2-{3-metil-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (181) 1-[2-(4-{2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 25 (182) 1-[2-(6-{2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il}-3-piridinil)oxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (183) 1-[2-(3-oxetanol)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (184) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 30 (185) 1-[5-fluoro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (186) 1-[2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (187) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 35 (188) 1-[2-(4-{2-[3-(2-hidroxi-2-propanil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (189) 1-[2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (190) 1-[2-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-({6-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]-3-piridinil)oxi}-5-pirimidinil]urea,
 40 (191) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (192) 1-[6'-metil-5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 45 (193) 1-[2-(4-{2-[3-(2-hidroxi-2-propanil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
 (194) 1-[5-fluoro-2-(3-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (195) 1-(5-metoxi-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
 50 (196) 1-[2-(2-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (197) 1-[2-(4-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (198) 1-(5-fluoro-2,3'-bipiridin-3-il)-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 55 (199) 1-[2-(5-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (200) 1-[5-fluoro-2-(4-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (201) 1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 60 (202) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,2'-bipiridin-3-il]urea,
 (203) 1-[5-fluoro-2-(2-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea o
 (204) 1-[2-ciclopropil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-2-a) es aún más preferentemente un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-2-a-1) o fórmula general (I-2-a-2):



10 en las que sa representa un número entero de 0 a 3; t representa un número entero de 0 a 4; y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

15 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-2-b) es aún más preferentemente un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-2-b-1) o de fórmula general (I-2-b-2):



25 en las que ra representa un número entero de 0 a 3; t representa un número entero de 0 a 4; y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

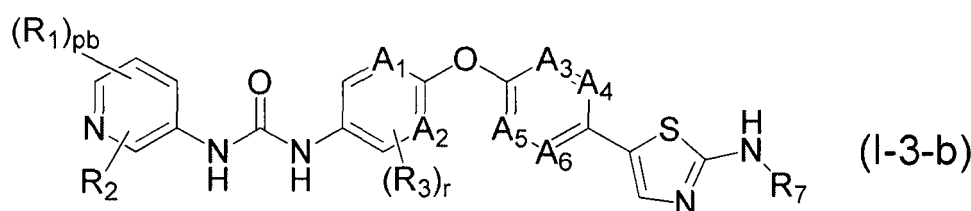
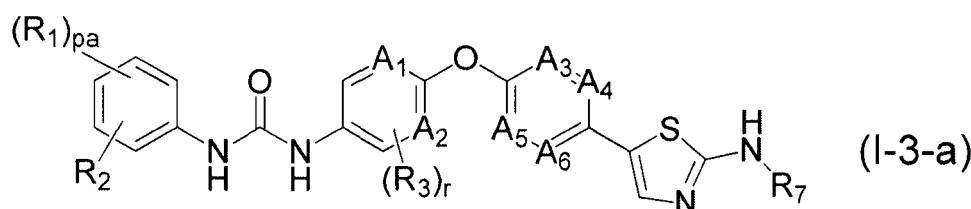
Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-2-a-1), el compuesto representado por la general fórmula (I-2-a-2), el compuesto representado por la fórmula general (I-2-b-1) o el compuesto representado por la fórmula general (I-2-b-2) es preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que el anillo Cy₂ es un carbociclo monocíclico C3-10 o un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de 5 a 10 miembros; R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₆ es (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un alquilo C1-4, (4) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (5) un alquilo C1-4 sustituido con un grupo hidroxilo, (6) un cicloalquilo C3-6, (7) un alcoxi C1-4, (8) carboxilo, (9) -CO₂(alquilo C1-4), (10) un grupo acetilamida, (11) un grupo fosfonooxi o (12) un grupo sulfonamida; R₇ es un alquilo C1-6; X es un enlace o un átomo de oxígeno; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; q es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; y t es un número entero de 0 a 2; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que el anillo Cy₂ es ciclopropano, benceno, ciclohexano, indano, tetrahidronaftaleno, pirano, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, imidazol, triazol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidina, morfolina línea, tiomorfolina, tetrahidropiridina, benzodioxano, piperazina, perhidroindeno, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, indolina, benzodioxol, benzoxatiol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, cromano, tiocromano, tetrahidroquinolina, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzoxathiina, dihidrobenzoxazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol o tetrahidronaftaleno; R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropil sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₆ es (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un alquilo C1-4, (4) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (5) un alquilo C1-4 sustituido con un grupo hidroxilo, (6) un cicloalquilo C3-6, (7) un alcoxi C1-4, (8) carboxilo, (9) -CO₂(alquilo C1-4), (10) un grupo acetilamida, (11) un grupo fosfonooxi o (12) un grupo sulfonamida; R₇ es un alquilo C1-6; x es un enlace o un átomo de oxígeno; pa es un número entero de 0 a 2; PB es un número entero de 0 a 2; q es un número entero de 0 a 2; Ra es un número entero de 0 a 1; y t es un número entero de 0 a 2; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y aún más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que el anillo Cy₂ es benceno, piridina, pirazol, imidazol o triazol; R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropil sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₆ es (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un alquilo C1-4, (4) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (5) un alquilo C1-4 sustituido con un grupo hidroxilo, (6) un cicloalquilo C3-6, (7) un alcoxi C1-4, (8) carboxilo, (9) -CO₂(alquilo C1-4), (10) un grupo acetilamida, (11) un grupo fosfonooxi o (12) un grupo sulfonamida; R₇ es un alquilo C1-6; X es un enlace o un átomo de oxígeno; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; q es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; y t es un número entero de 0 a 2; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-2-a) o el compuesto representado por la fórmula general (I-2-b) es mucho más preferentemente:

- (1) 1-[5,6'-bis(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (2) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (3) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(isopropilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (4) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (5) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (6) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (7) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-[2-(4-{2-[(2-metil-2-propanil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (8) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
- (9) 1-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (10) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (11) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]urea,
- (12) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-[2-(4-{2-[(2-etoxietil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (13) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (14) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(2-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (15) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenoxi-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (16) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (17) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,

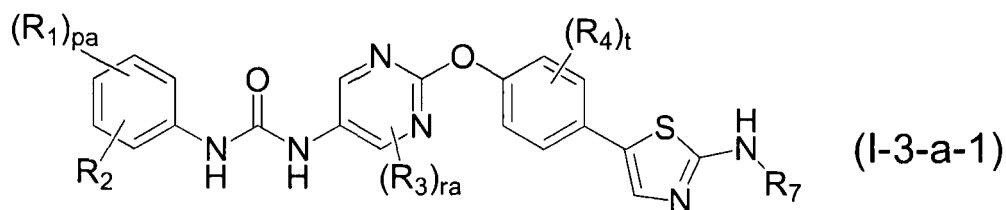
- (18) 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (19) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (20) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (21) 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 5 (22) 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (23) 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (24) 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}urea,
 (25) 1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 10 (26) 1-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (27) 1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 15 (28) 1-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (29) 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]urea,
 (30) 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenil]urea,
 (31) 1-[5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(2-[4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 20 (32) 1-[5-cloro-2-(3-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (33) 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (34) 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}urea,
 (35) 1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 25 (36) 1-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (37) 1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 30 (38) 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]urea,
 (39) 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenil]urea,
 (40) 1-[5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (41) 1-[5-cloro-2-(3-piridinil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (42) 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 35 (43) 1-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (44) 1-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (45) 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
 (46) 1-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 40 (47) 1-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (48) 1-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(4-{2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea, o
 (49) 1-[2-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-3-a) o fórmula general (I-3-b):

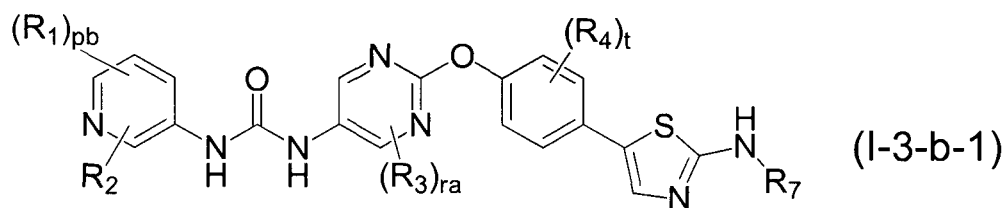
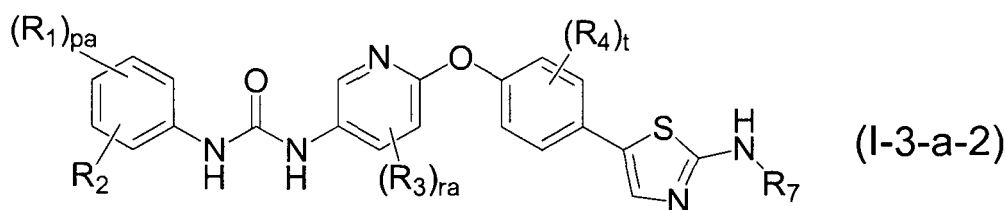


en las que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo es más preferido.

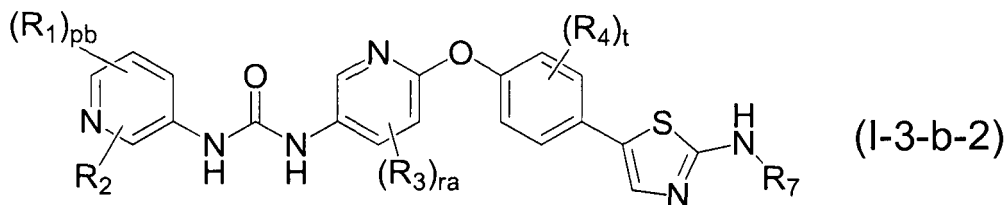
Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-3-a) o el compuesto representado por la fórmula general (I-3-b) es más preferentemente un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-3-a-1), fórmula general (I-3-a-2), fórmula general (I-3-b-1) o fórmula general (I-3-b-2):



10



15 o



en las que ra representa un número entero de 0 a 3; t representa un número entero de 0 a 4; y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-3-a-1), el compuesto representado por la general fórmula (I-3-a-2), el compuesto representado por la fórmula general (I-3-b-1) o el compuesto representado por la fórmula general (I-3-b-2) es preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₂ es isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metil-1-butinilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilsulfonamida o un grupo dimetilsulfonamida; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₇ es un alquilo C1-6; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; y t es un número entero de 0 a 2; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que R₁ es un halógeno, metilo, trifluorometilo, terc-butilo, 1,1-difluoroetil, isopropilo, ciclopropilo, oxetanilo o un grupo difluorometilo; R₂ es iso-propilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metil-1-butinilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilsulfonamida o un grupo dimetilsulfonamida; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₇ es un alquilo C1-6; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; y t es un número entero de 0 a 2; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo

aún más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que R₁ es un halógeno, metilo o trifluorometilo; R₂ es isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxil-3-metil-1-butinilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilsulfonamida o un grupo dimetilsulfonamida; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₇ es un alquilo C1-6; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; y t es un número entero de 0 a 2; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

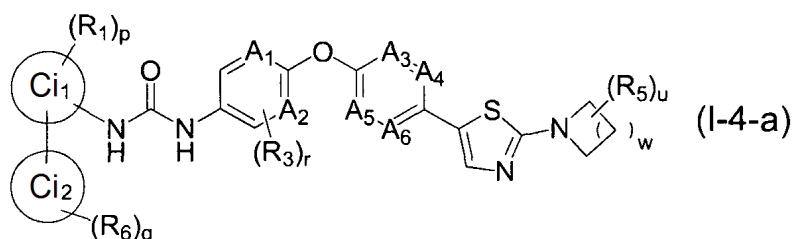
Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-3-a) o el compuesto representado por la fórmula general (I-3-b) es mucho más preferentemente:

- (1) 1-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (2) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (3) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-isopropil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (4) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (5) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea,
- (6) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (7) 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (8) 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (9) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (10) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (11) 1-[2-(4-{2-[(3-hidroxipropil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (12) 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (13) 1-[2-(4-{2-[(2-hidroxietil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (14) 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (15) 1-[2-(4-{2-[(4-morfolinil)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (16) 1-[2-(4-{2-[(2-hidroxipropil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (17) 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (18) 1-(3-acetilfenil)-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (19) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(3-fluorofenil)urea,
- (20) 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (21) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (22) 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (23) 1-(2-{4-[2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (24) 1-(2-{4-[2-(isopropilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (25) 1-(2-{4-[2-(isobutilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (26) 1-(3-clorofenil)-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (27) 1-(2,5-diclorofenil)-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (28) 1-[2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (29) 1-(2-{4-[2-(ciclobutilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (30) 1-(2-{4-[2-(ciclopentilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (31) 1-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (32) 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
- (33) 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
- (34) 1-(2-{4-[2-(tetrahidro-3-furanilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (35) 1-(2-{4-[2-(3-oxetanilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (36) 1-[2-(4-{2-[(3-oxetanil)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (37) 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (38) 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (39) 1-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (40) 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (41) 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (42) 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (43) 1-[2-(4-{2-[(2-metoxietil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (44) 1-(3,5-difluorofenil)-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (45) 1-[2-(4-{2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (46) 1-[6-(4-{2-[(2-metoxietil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (47) 1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (48) 1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (49) 1-(2,5-diclorofenil)-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (50) 1-(2,4-diclorofenil)-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (51) 1-(2,5-difluorofenil)-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (52) 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (53) 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
- (54) 1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,

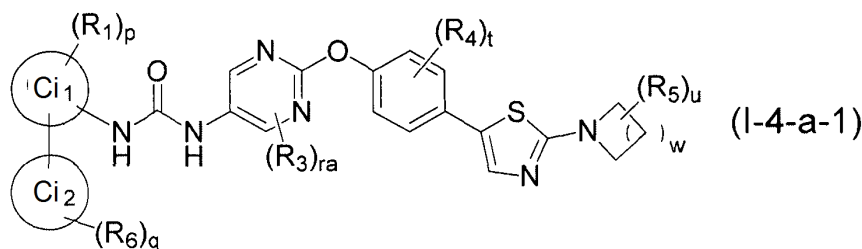
- (55) 1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (56) 1-(2,5-diclorofenil)-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (57) 1-(2,4-diclorofenil)-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (58) 1-(2,5-difluorofenil)-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 5 (59) 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (60) 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
 (61) 1-(3,5-difluorofenil)-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
 (62) N,N-dimetil-2-[[2-(4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]carbamoil]amino}-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida o
 10 (63) 1-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

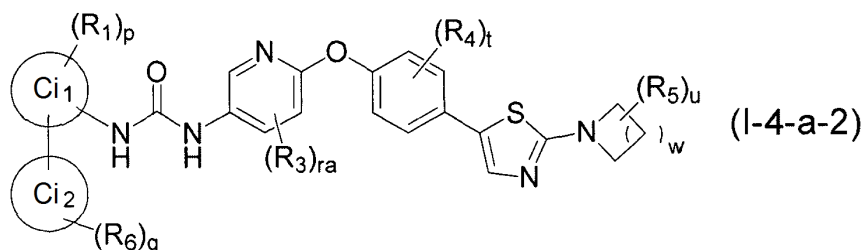
- 15 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-4-a):



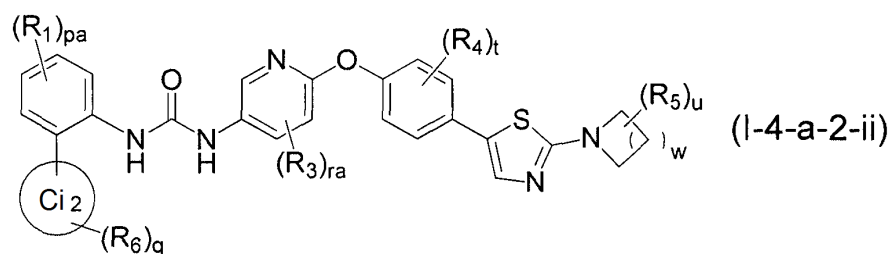
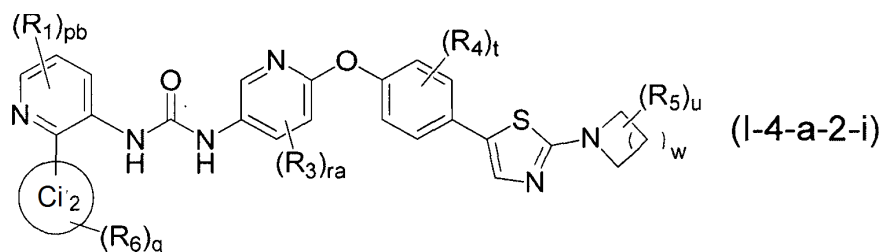
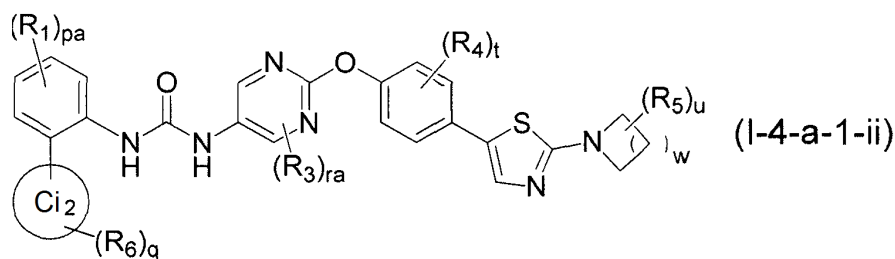
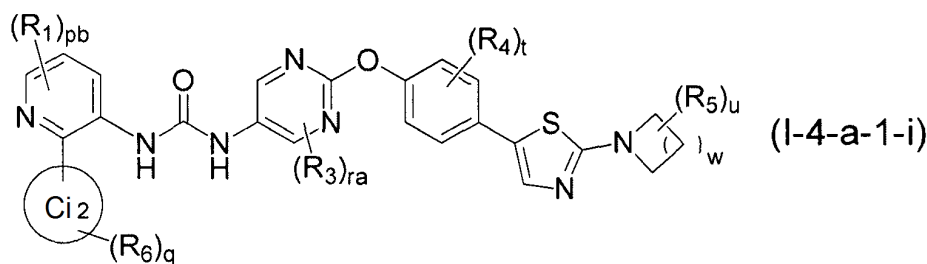
- 20 en la que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo es más preferido, un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-4-a-1) o fórmula general (I-4-a-2):



25 o



- 30 en las que ra representa un número entero de 0 a 3; t representa un número entero de 0 a 4; y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo es aún más preferido y un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-4-a-1-i), fórmula general (I-4-a-1-ii), fórmula general (I-4-a-2-i) o fórmula general (I-4-a-2-ii):



en las que ra representa un número entero de 0 a 3; t representa un número entero de 0 a 4; y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo se prefiere particularmente.

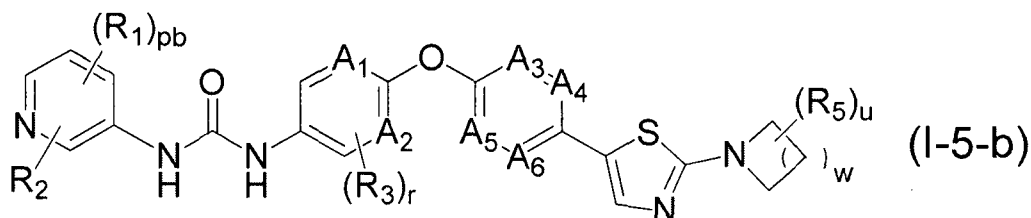
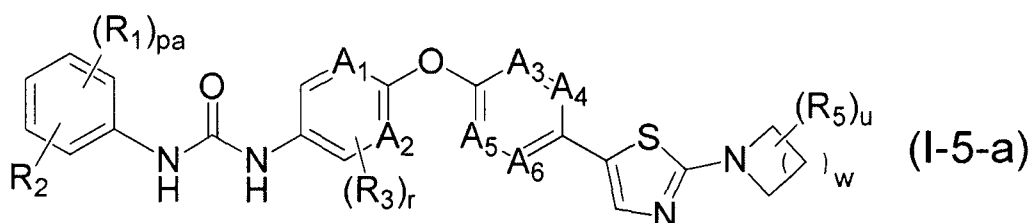
- 15 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-4-a-1-i), el compuesto representado por la fórmula general (I-4-a-1-ii), el compuesto representado por la fórmula general (I-4-a-2-i) o el compuesto representado por la fórmula general (I-4-a-2-ii) es preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que el anillo Cy₂ es un carbociclo monocíclico C3-10 o un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de 5-a 10 miembros; R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetaniolo o (9) un grupo oxetaniolo sustituido con un grupo metilo; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroximetilo; R₆ es (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un alquilo C1-4, (4) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (5) un alquilo C1-4 sustituido con un grupo hidroxilo, (6) un cicloalquilo C3-6, (7) un alcoxi C1-4, (8) carboxilo, (9) -CO₂(alquilo C1-4), (10) un grupo acetilamida, (11) un grupo fosfonooxi o (12) un grupo sulfonamida; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; q es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que el anillo Cy₂ es ciclopropano, benceno, ciclohexano, indano, tetrahidronaftaleno, pirano, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, imidazol, triazol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropiridina, benzodioxano, piperazina, perhidroindeno, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, indolina, benzodioxol, benzoxatiol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, cromano, tiocromano, tetrahydroquinolina,
- 20
- 25
- 30

dihidrobencodioxina, dihidrobencoxatiina, dihidrobencoxazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol o tetrahidronaftaleno; R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroximetilo; R₆ es (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un alquilo C1-4, (4) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (5) un alquilo C1-4 sustituido con un grupo hidroxilo, (6) un cicloalquilo C3-6, (7) un alcoxi C1-4, (8) carboxilo, (9) -CO₂(alquilo C1-4), (10) un grupo acetilamida, (11) un grupo fosfonooxi o (12) un grupo sulfonamida; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; q es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo aún más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que el anillo Cy₂ es benceno, piridina, pirazol, imidazol o triazol; R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroximetilo; R₆ es (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un alquilo C1-4, (4) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (5) un alquilo C1-4 sustituido con un grupo hidroxilo, (6) un cicloalquilo C3-6, (7) un alcoxi C1-4, (8) carboxilo, (9) -CO₂(alquilo C1-4), (10) un grupo acetilamida, (11) un grupo fosfonooxi o (12) un grupo sulfonamida; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; q es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

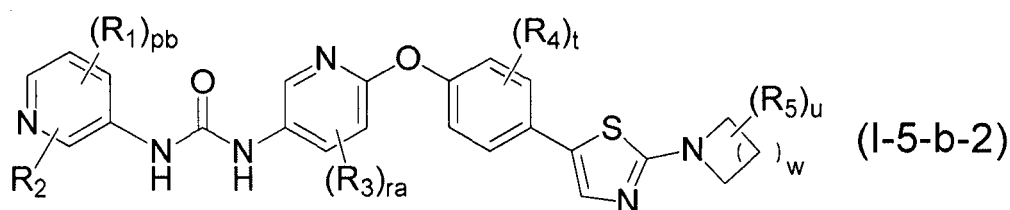
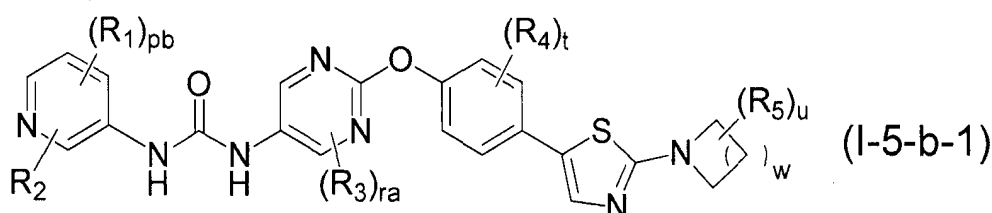
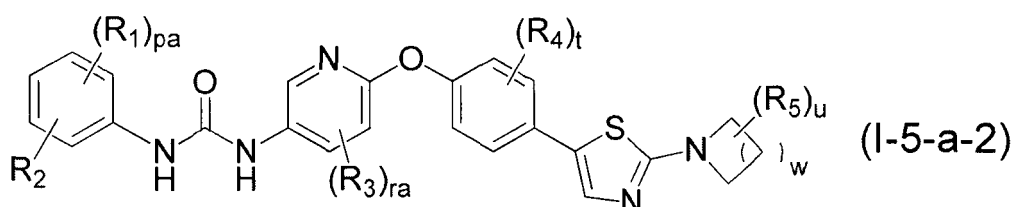
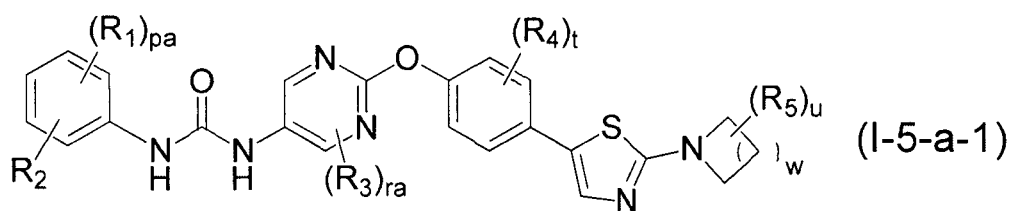
Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-4-a-1) o el compuesto representado por la general fórmula (I-4-a-2) es mucho más preferentemente:

- (1) 1-[2-(4-{2-[2-(2-hidroxi-2-propanil)-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (2) 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- (3) 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (4) 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-fenil-2-(trifluorometil)-4-piridinil]urea,
- (5) 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (6) 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-5-a) o la fórmula general (I-5-b):



en las que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo es más preferido y un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-5-a-1), fórmula general (I-5-a-2), fórmula general (I-5-b-1) o fórmula general (I-5-b-2):



5 o

10 en las que ra representa un número entero de 0 a 3; t representa un número entero de 0 a 4; y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo es aún más preferido.

15 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-5-a-1), el compuesto representado por la fórmula general (I-5-a-2), el compuesto representado por la fórmula general (I-5-b-1) o el compuesto representado por la fórmula general (I-5-b-2) es preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₂ es isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-3-metil-1-butilo, un grupo sulfonilmetilo, un grupo metilsulfonamida o un grupo dimetilsulfonamida; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un halógeno, un grupo hidroxilo o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que R₁ es un halógeno, metilo, trifluorometilo, terc-butilo, 1,1-difluoroetilo, isopropilo, ciclopropilo, oxetanilo o un grupo difluorometilo; R₂ es isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-3-metil-1-butilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilsulfonamida o un grupo dimetilsulfonamida; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un halógeno, un grupo hidroxilo o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y aún más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que R₁ es un halógeno, metilo o trifluorometilo; R₂ es isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, y 2-hidroxi-3-metil-1-butilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilsulfonamida o un grupo dimetilsulfonamida; R₃ es un flúor, un cloro,

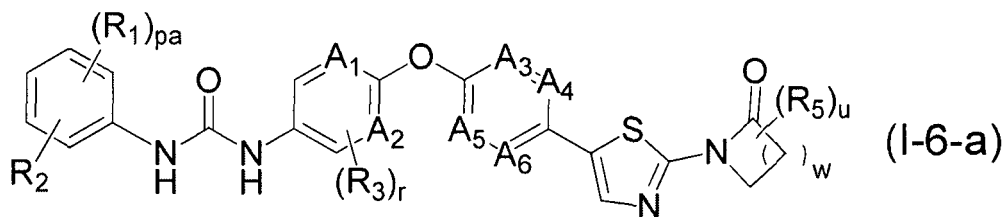
20
25
30
35

metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un halógeno, un grupo hidroxilo o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

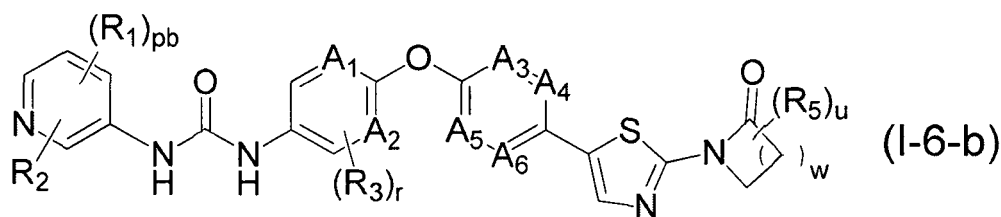
Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-5-a) o el compuesto representado por la fórmula general (I-5-b) es mucho más preferentemente:

- 10 (1) 1-[2-(4-[2-[3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (2) 1-(6-[4-[2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (3) 1-(6-[4-[2-(1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (4) 1-(2-[4-[2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (5) 1-(2-[4-[2-(1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- 15 (6) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (7) 1-(2-[4-[2-(3-hidroxi-1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (8) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2,6-difluorofenil)urea,
- (9) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2,4-difluorofenil)urea,
- (10) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(3,5-difluorofenil)urea,
- 20 (11) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (12) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (13) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]urea,
- (14) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2,5-difluorofenil)urea,
- (15) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(3,4-difluorofenil)urea,
- 25 (16) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2-fluorofenil)urea,
- (17) 1-(2-[4-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (18) 1-(2-[4-[2-(3,3-difluoro-1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (19) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(4-fluorofenil)urea,
- (20) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[3-(difluorometil)fenil]urea,
- 30 (21) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2,3,5-trifluorofenil)urea,
- (22) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (23) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)urea,
- (24) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (25) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2,3-difluorofenil)urea,
- 35 (26) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)urea,
- (27) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea,
- (28) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)urea,
- (29) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]urea, o
- 40 (30) 1-(2-[4-[2-(1-azetidilil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]urea, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-6-a) o fórmula general (I-6-b):

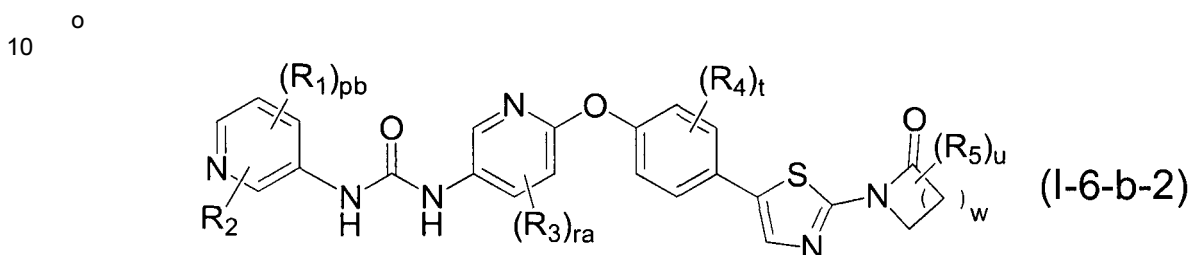
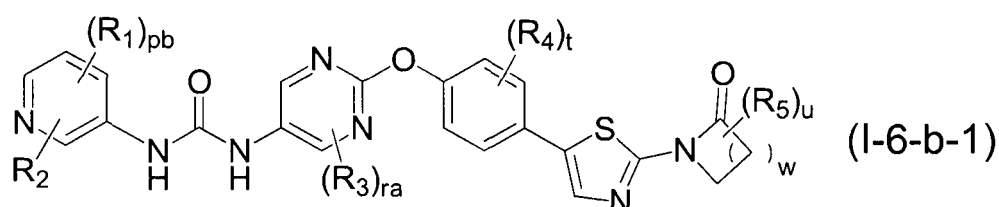
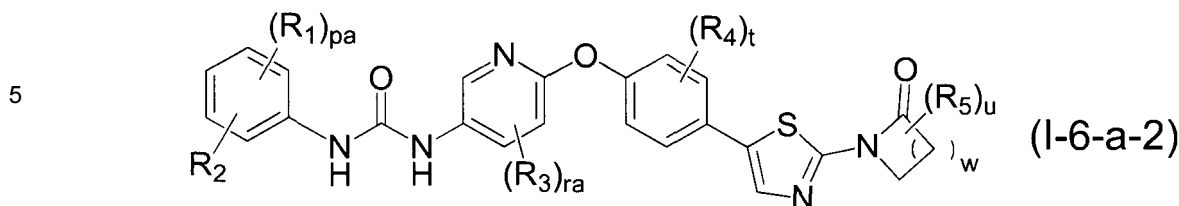
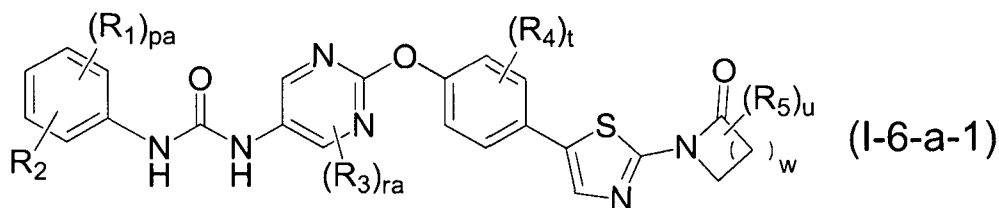


o



en las que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo es más preferido y un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-6-a-1), fórmula general (I-6-a-2), fórmula general (I-6-b-1) o fórmula

general (I-6-b-2):



15 en las que ra representa un número entero de 0 a 3; t representa un número entero de 0 a 4; y otros símbolos representan el mismo significado que los descritos en los puntos [1] y [6] anteriores; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo aún más preferido.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-6-a-1), el compuesto representado por la fórmula general (I-6-a-2), el compuesto representado por la fórmula general (I-6-b-1) o el compuesto representado por la fórmula general (I-6-b-2) es preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que R₁ es (1) un halógeno, (2) un alquilo C1-4, (3) un alquilo C1-4 sustituido con un halógeno, (4) ciclopropilo, (5) ciclobutilo, (6) ciclopropilo sustituido con un halógeno, (7) ciclobutilo sustituido con un halógeno, (8) oxetanilo o (9) un grupo oxetanilo sustituido con un grupo metilo; R₂ es isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-propilo, 3-hidroxi-3-metil-1-butinilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilsulfonamida o un grupo dimetilsulfonamida; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un halógeno, un grupo hidroxilo o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que R₁ es un halógeno, metilo, trifluorometilo, terc-butilo, 1,1-difluoroetilo, isopropilo, ciclopropilo, oxetanilo o un grupo difluorometilo; R₂ es propilo iso, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-propilo, 3-hidroxi-3-metil-1-butinilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilsulfonamida o un grupo dimetilsulfonamida; R₃ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un halógeno, un grupo hidroxilo o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y aún más preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general en la que R₁ es un halógeno, metilo o trifluorometilo; R₂ es isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, y 2-hidroxi-1-propilo, 3-hidroxi-3-metil-1-butinilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilsulfonamida o un grupo dimetilsulfonamida; R₃ es un flúor, un cloro,

metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₄ es un flúor, un cloro, metilo, trifluorometilo o un grupo metoxi; R₅ es un halógeno, un grupo hidroxilo o un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; pa es un número entero de 0 a 2; pb es un número entero de 0 a 2; ra es un número entero de 0 a 1; t es un número entero de 0 a 2; u es un número entero de 0 a 1; y w es un número entero de 2 a 4; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-6-a) o el compuesto representado por la fórmula general (I-6-B) es mucho más preferentemente:

- 10 (1) 1-[2-isopropil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (2) 1-[2-isopropil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (3) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (4) 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (5) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea,
- 15 (6) 1-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (7) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[4-(trifluorometil)-2-piridinil]urea,
- (8) 2-[[2-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)carbamoil]amino]-4-(trifluorometil)benzoic acid,
- (9) 1-[2-(2-hidroxi-2-propanil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 20 (10) 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (11) 1-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-butyn-1-il)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (12) 1-[2-(2-hidroxi-2-propanil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 25 (13) 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (14) 1-(2-{3-metil-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (15) 1-[2-{{6-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]-3-piridinil}oxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (16) 1-[2-(4-{2-[3-(2-hidroxi-2-propanil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- 30 (17) 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (18) 1-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea, o
- (19) 1-[2-(4-{2-[3-(2-hidroxi-2-propanil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil]urea, una sal del mismo, un N-óxido . del mismo o un solvato del mismo

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), otros compuestos preferidos incluyen:

- (1) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)ciclohexil]urea,
- (2) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)ciclohexil]urea,
- 40 (3) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)ciclohexil]urea,
- (4) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(3-piridiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (5) N-etil-N-[5-(4-[[5-[[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]carbamoil]amino]-2-piridinil]oxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
- 45 (6) 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (7) 1-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (8) 1-[2-(ciclopropilcarbamoil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- (9) 1-(2-{4-[2-(3-oxo-4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- 50 (10) 1-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (11) 1-(6-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (12) 1-(2-{4-[2-(dietilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (13) 1-(6-{4-[2-(dirnetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (14) 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea,
- 55 (15) 1-[2-{4-(2-amino-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- (16) 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea,
- (17) 1-(2-{4-[2-(dipropilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (18) 1-[2-(4-{2-[etil(metil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (19) 1-[6-(4-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- 60 (20) 1-(2-{4-[2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (21) 1-[6-(4-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[3',4'-dimetil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]urea,
- (22) 1-[6-(4-{2-[etil(metil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea,
- (23) 1-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea,
- 65 (24) 1-(3,5-difluorofenil)-3-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea, o
- (25) 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea, una sal del

mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

5 Todos los isómeros se incluyen en la presente invención a menos que se indique específicamente. Por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueno y un grupo alqueno comprenden grupos lineales y ramificados. Además, los dobles enlaces, anillos, isómeros en anillos condensados (las formas E, Z, cis y trans), isómeros debido a carbonos asimétricos (formas R y S, la formas α y β , los enantiómeros, los diastereómeros), sustancias ópticamente activas (formas D, L, d y l), sustancias polares por separación cromatográfica (sustancias de alta polaridad, sustancias de baja polaridad), compuestos equilibradas, isómeros rotacionales, mezclas de los mismos con cualquier proporción y mezclas racémicas están todos incluidos en la presente invención. Los isómeros, debido a sus propiedades tautoméricas están también incluidas en la presente invención.

En la presente invención, a menos que se indique lo contrario el símbolo:



15 Indica que el enlace proyecta por debajo del plano del papel (es decir, configuración α), el símbolo:



20 indica que el enlace proyecta por encima del plano del papel (es decir, configuración β), el símbolo:



25 indica que el enlace está en la configuración- α o la configuración-p y el símbolo:



30 indica que el enlace es una mezcla de la configuración α y de la configuración β como es evidente para un experto en la materia.

[Sales]

35 El compuesto representado por la fórmula general (I) puede convertirse en una sal de acuerdo con métodos bien conocidos.

La sal es preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable.

La sal es preferentemente hidrosoluble.

40 La sal puede incluir, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de amina y sales de adición de ácido.

La sal de metal alcalino puede incluir, por ejemplo, potasio y sodio.

45 La sal de metal alcalinotérreo puede incluir, por ejemplo, calcio y magnesio.

La sal de amonio puede incluir, por ejemplo, tetrametilamonio.

50 La sal de amina puede incluir, por ejemplo, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina.

La sal de adición de ácido puede incluir, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos,

bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos y nitratos y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, lactatos, tartratos, benzoatos, citratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, trifluoroacetatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, isetionatos, glucuronatos y gluconatos.

5 El presente compuesto puede convertirse en un N-óxido de acuerdo con cualquiera de los métodos. El N-óxido representa el compuesto de fórmula general (I) en el que un átomo de nitrógeno del mismo se oxida y puede ser, por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (I) en el que el átomo de nitrógeno en A₁, A₂, A₃, A₄, A₅ o A₆ está independientemente oxidado =N-. Como alternativa, el N-óxido puede ser el compuesto representado por la fórmula general (I) en el que el átomo de nitrógeno en Cy₁ y Cy₂, que son independientemente un heterociclo que contiene nitrógeno está oxidado. Además, el N-óxido puede ser el compuesto representado por la fórmula general (I) en el que el átomo de nitrógeno en los grupos R₂ y R₆ que son independientemente grupos -NH(alquilo C1-3) y -N(alquilo C1-3)₂ está oxidado. Además, el N-óxido puede ser el compuesto representado por la fórmula general (I) en el que el átomo de nitrógeno en el grupo Z y el átomo de nitrógeno en el anillo de tiazol están oxidados.

15 El compuesto representado por la fórmula general (I) y una sal de del mismo pueden convertirse en un solvato.

El solvato es preferentemente atóxico e hidrosoluble. Los solvatos apropiados pueden incluir, por ejemplo, solvatos con agua o un disolvente alcohólico (por ejemplo, etanol).

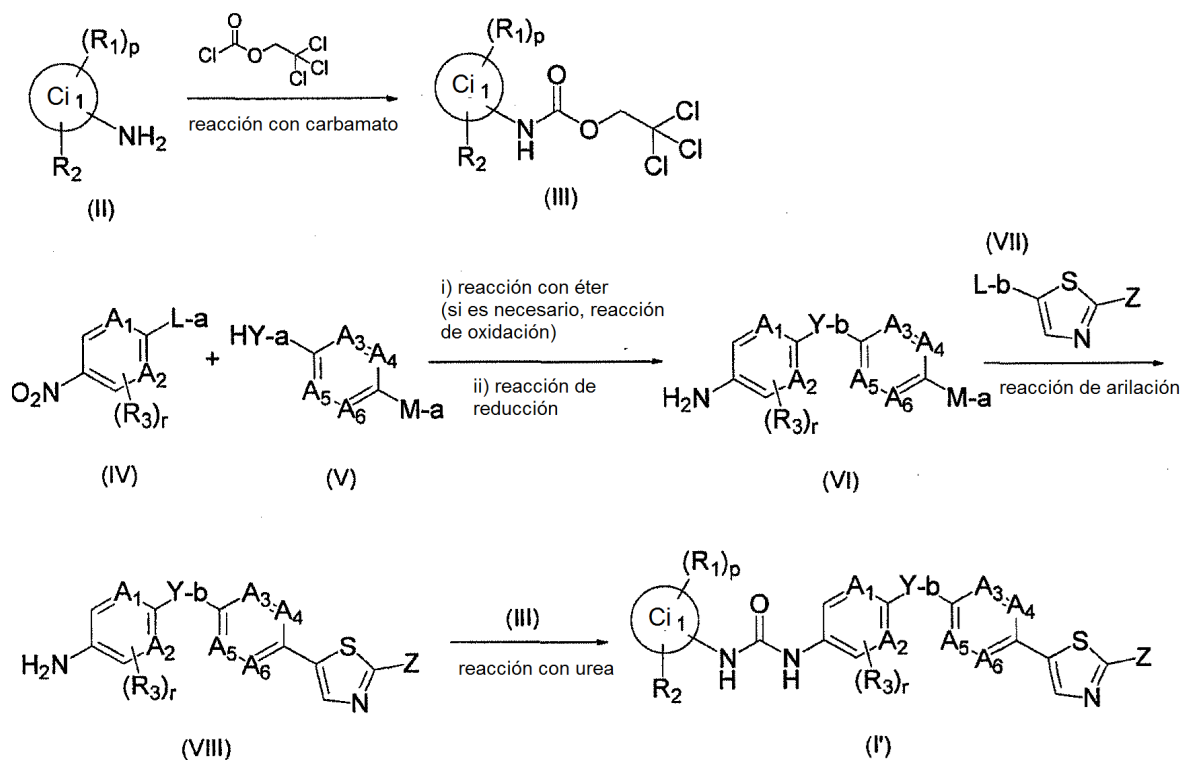
20 Los átomos que constituyen el compuesto representado por la fórmula general (I) pueden respectivamente sustituirse por isótopos de los mismos (por ejemplo, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁶N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S y ¹²⁵I).

[Método de producción del presente compuesto]

25 El presente compuesto representado por la fórmula general (I) puede producirse de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo los métodos que se describen a continuación en el presente documento, métodos equivalentes de los mismos o métodos que se describen en el Ejemplos. En los métodos de producción que se describen a continuación en el presente documento, los compuestos de partida pueden ser sales. Las sales pueden incluir las descritas como sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula general (I).

30 El presente compuesto de la fórmula general (I) en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre opcionalmente oxidado puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1:

Esquema de reacción 1



35 en el que L-a representa un halógeno, Ma representa un halógeno, un grupo ácido borónico (-B(OH)₂) o un grupo éster borónico (-B(ORi)(ORii)) (en los que Ri y Rii representan un grupo alquilo C1-3 y Ri y Rii juntos pueden formar

un anillo), por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), Y-a representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y-b representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de azufre oxidado, L-b representa un halógeno o un átomo de hidrógeno y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior.

5 El compuesto que tiene la fórmula general (VI) en la que Y-b es un átomo de azufre oxidado puede producirse por oxidación, en el esquema de reacción anterior 1, el compuesto obtenido después de la reacción de eterificación en el que Y-a es un átomo de azufre de acuerdo con los métodos bien conocidos.

10 El presente compuesto que tiene un grupo carboxilo, un grupo fosfonooxi, un grupo hidroxilo y un grupo amino puede producirse realizando las reacciones hasta la derivatización con urea como se indica en el esquema de reacción 1, con un compuesto que puede estar opcionalmente protegido con un grupo protector utilizado convencionalmente para los grupos mencionados anteriormente como se describe en, por ejemplo, "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)", seguido de una reacción de desprotección conocida o la reacción de desprotección descrita, por ejemplo, en "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

20 En el esquema de reacción 1, la etapa de reacción (reacción de derivatización con carbamato) para producir el compuesto representado por la fórmula general (III) a partir del compuesto representado por la fórmula general (II) es bien conocida. El compuesto representado por la fórmula general (III) obtenido de este modo puede producirse, por ejemplo, permitiendo la reacción del compuesto representado por la fórmula general (II) con cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo en un disolvente orgánico (por ejemplo, piridina, acetato de etilo, cloruro de metileno, dioxano, éter dietílico o un disolvente mezclada adecuadamente de los mismos) o en un disolvente mixto del disolvente orgánico con agua en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, hidrógeno carbonato de sodio) a una temperatura de aproximadamente -20 °C a 80 °C.

30 En el esquema de reacción 1, la etapa de reacción (reacción de eterificación, reacción de reducción) de la producción del compuesto representado por la fórmula general (VI) a partir del compuesto representado por la fórmula general (IV) es bien conocida. El compuesto representado por la fórmula general (VI) obtenido de esta manera puede producirse, por ejemplo, permitiendo la reacción del compuesto representado por la fórmula general (IV) y el compuesto representado por la fórmula general (V) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, metanol, acetonitrilo o un disolvente mezclado adecuadamente de los mismos) o en un disolvente mixto del disolvente orgánico con agua en presencia de una base (por ejemplo, fluoruro de potasio, carbonato de potasio, fosfato tripotásico, hidróxido de sodio, hidruro de sodio) a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 120 °C y sometiendo el compuesto obtenido a reacción en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, 1,2-dimetoxietano o un disolvente mezclado apropiadamente de los mismos) o en un disolvente mixto del disolvente orgánico con agua en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de plata (por ejemplo, acetato de plata), un catalizador de platino (por ejemplo, platino-carbono, óxido de platino), un catalizador de rodio (por ejemplo, rodio-carbono), un catalizador de hierro (por ejemplo, acetato de hierro), un catalizador de rutenio (por ejemplo, rutenio-carbono), un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio sobre carbono), un catalizador de cinc (por ejemplo, yoduro de bromuro de cinc, cinc y acetato de cinc), níquel Raney o un catalizador mixto apropiada de los mismos) a una temperatura de desde la temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C o sometiendo a reacción en un disolvente orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido clorhídrico, etanol, metanol, dimetilformamida, tolueno o un disolvente mezclado adecuadamente del mismo) o en un disolvente mixto del disolvente orgánico con agua en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de hierro (por ejemplo, hierro, cloruro de hierro, cloruro de hierro-amonio), un catalizador de cinc (por ejemplo, cinc), un catalizador de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel), un catalizador de indio (por ejemplo, indio), un catalizador de estaño (por ejemplo, estaño, cloruro de estaño) o un catalizador adecuadamente mezclado de los mismos) a una temperatura de desde la temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C.

55 En el esquema de reacción 1, la etapa de reacción (reacción de derivatización con arilo) de la producción del compuesto representado por la fórmula general (VIII) a partir del compuesto representado por la fórmula general (VI) es bien conocida. El compuesto representado por la fórmula general (VIII) obtenido de esta manera puede producirse, por ejemplo, permitiendo la reacción del compuesto representado por la fórmula general (VI) y el compuesto representado por la fórmula general (VII) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol), carbonato de dietilo, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno o un disolvente mezclado adecuadamente de los mismos) o en un disolvente mixto del disolvente orgánico con agua, en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio, acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, t-butóxido de litio, carbonato de plata, fosfato tripotásico, trietilamina o una base apropiadamente mezclada de los mismos) en un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio (por ejemplo, hidróxido de paladio, acetato de paladio, bis(tri-t-butilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) o un catalizador adecuadamente mezclado de los mismos)) a una temperatura de desde la temperatura ambiente a aproximadamente 120 °C.

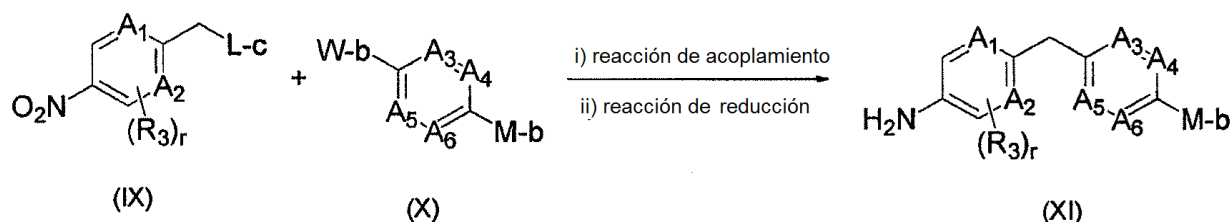
En el esquema de reacción 1, la etapa de reacción (reacción de derivatización con urea) de la producción del presente compuesto representado por la fórmula general (I) a partir del compuesto representado por la fórmula general (VIII) es la reacción realizada con el compuesto representado por la fórmula general (VIII) y el compuesto representado por la fórmula general (III) en las condiciones que se describen en los Ejemplos en el presente documento o en condiciones bien conocidas.

En el esquema de reacción 1, los compuestos utilizados como materiales de partida y representados por las fórmulas generales (II), (IV), (V) y (VII) son conocidos o pueden prepararse fácilmente de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

El presente compuesto de fórmula general (I) en la que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre opcionalmente oxidado puede producirse como alternativa sometiendo a una reacción de derivatización con urea el compuesto representado por la fórmula general (II) y un derivado de carbamato de 2,2,2-tricloroetilo producido a partir del compuesto representado por la fórmula general (VIII) en el esquema de reacción 1 y cloruro de 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo.

El presente compuesto de fórmula general (I) en la que Y es un grupo metileno puede producirse, por ejemplo, a través de etapas de reacción similares a las del esquema de reacción 1 utilizando el compuesto representado por la fórmula general (XI) en el siguiente esquema de reacción 2 en lugar del compuesto representado por la fórmula general (VI) en el esquema de reacción 1:

Esquema de reacción 2



en el que L-c representa un grupo saliente (por ejemplo, un halógeno, mesilato o triflato), M-b representa un halógeno, W-b representa un grupo ácido borónico (-B(OH)₂) o un grupo éster borónico (-B(OR_i)(OR_{ii})) (en la que R_i y R_{ii} representan un grupo alquilo C1-3 y R_i y R_{ii} pueden formar juntos un anillo), por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) o un grupo alquilestannilo (por ejemplo, tributilestannilo) y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior.

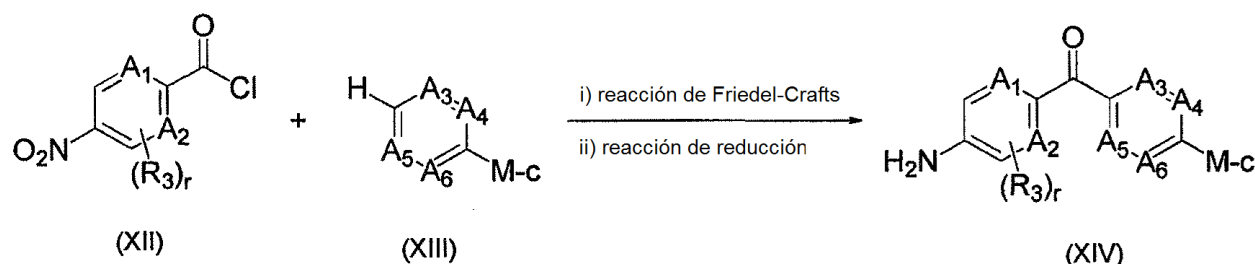
En el esquema de reacción 2, la etapa de reacción (reacción de acoplamiento, reacción de reducción) de la producción del compuesto representado por la fórmula general (XI) a partir del compuesto representado por la fórmula general (IX) es bien conocida. El compuesto representado por la fórmula general (XI) obtenido de ese modo puede producirse, por ejemplo, permitiendo la reacción del compuesto representado por la fórmula general (IX) con el compuesto representado por la fórmula general (X) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol), carbonato de dietilo, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetona, acetonitrilo o un disolvente apropiadamente mezclado de los mismos) o en una mezcla de disolvente del disolvente orgánico con agua en presencia de ausencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio, acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, t-butóxido de litio, carbonato de plata, fosfato tripotásico, trietilamina o una base apropiadamente mezclada de los mismos) en un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio (por ejemplo, hidróxido de paladio, acetato de paladio, bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (II) o un catalizador adecuadamente mezclado de los mismos)) a una temperatura de desde la temperatura ambiente a aproximadamente 120 °C y sometiendo el compuesto obtenido a reacción en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, 1,2-dimetoxietano o un disolvente apropiadamente mezclado de los mismos) o en un disolvente mixto del disolvente orgánico con agua en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de plata (por ejemplo, acetato de plata), un catalizador de platino (por ejemplo, platino-carbono, óxido de platino), un catalizador de rodio (por ejemplo, rodio-carbono), un catalizador de hierro (por ejemplo, acetato de hierro), un catalizador de rutenio (por ejemplo, rutenio-carbono), un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio-carbono), un catalizador de cinc (por ejemplo, bromuro de cinc, yoduro de cinc y acetato de cinc), níquel Raney o un catalizador apropiadamente mezclado de los mismos) a una temperatura de desde la temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C, o someténdolo a la reacción en un disolvente orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido clorhídrico, etanol, metanol, dimetilformamida, tolueno o un disolvente mezclado adecuadamente de los mismos) o en un disolvente mixto del disolvente orgánico con agua en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de hierro (por ejemplo, hierro, cloruro de hierro, cloruro de hierro-amonio), una catalizador de cinc (por ejemplo, cinc), un catalizador de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel), un catalizador de indio (por ejemplo, indio), un catalizador de estaño (por ejemplo, estaño, cloruro de estaño) o un

catalizador apropiadamente mezclado de los mismos) a una temperatura de desde la temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C.

En el esquema de reacción 2, los compuestos utilizados como materiales de partida y representados por las fórmulas generales (IX) y (X) son bien conocidos o pueden producirse fácilmente de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

El presente compuesto de fórmula general (I) en la que Y es C=O puede producirse a través de etapas de reacción similares a las del esquema de reacción 1 utilizando el compuesto representado por la fórmula general (XIV) en el siguiente esquema de reacción 3 en lugar del compuesto representado por la fórmula general (VI) en el esquema de reacción 1:

Esquema de reacción 3



en el que M-c representa un halógeno y los demás símbolos representan los mismos significados que los descritos en el punto [1] anterior.

En el esquema de reacción 3, la etapa de reacción (reacción de Friedel-Crafts, reacción de reducción) de la producción del compuesto representado por la fórmula general (XIV) a partir del compuesto representado por la fórmula general (XII) es bien conocida. El compuesto representado por la fórmula general (XIV) obtenido de ese modo puede producirse, por ejemplo, permitiendo la reacción del compuesto representado por la fórmula general (XII) con el compuesto representado por la fórmula general (XIII) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dicloroetano, ácido trifluorometanosulfónico, nitrometano) o en ausencia de disolventes en un catalizador (por ejemplo, cloruro de aluminio, sulfato de hierro, triflato de hafnio, triflato de bismuto o un catalizador apropiadamente mezclado de los mismos) a una temperatura de desde la temperatura ambiente a aproximadamente 150 °C y sometiendo el compuesto obtenido a la reacción en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, 1,2-dimetoxietano o un disolvente apropiadamente mezclado de los mismos) o en un disolvente mixto del disolvente orgánico con agua en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de plata (por ejemplo, acetato de plata), un catalizador de platino (por ejemplo, platino-carbono, óxido de platino), un catalizador de rodio (por ejemplo, rodio-carbono), una plancha catalizador (por ejemplo, acetato de hierro), un catalizador de rutenio (por ejemplo, rutenio-carbono), un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio-carbono), un catalizador de cinc (por ejemplo, bromuro de cinc, yoduro de cinc y acetato de cinc), níquel Raney o un catalizador apropiadamente mezclado de los mismos) a una temperatura de desde la temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C, o sometándolo a la reacción en un disolvente orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido clorhídrico, etanol, metanol, dimetilformamida, tolueno o un disolvente mezclado apropiadamente de de los mismos) o en un disolvente mixto del disolvente orgánico con agua en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de hierro (por ejemplo, hierro, cloruro de hierro, cloruro de hierro-amonio), un catalizador de cinc (por ejemplo, cinc), un catalizador de níquel (por ejemplo, níquel cloruro), un catalizador de indio (por ejemplo, indio), un catalizador de estaño (por ejemplo, estaño, cloruro de estaño) o un catalizador adecuadamente mezclado de los mismos) a una temperatura de desde la temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C.

En el esquema de reacción 3, los compuestos utilizados como materiales de partida y representados por las fórmulas generales (XII) y (XIII) son bien conocidos o pueden producirse fácilmente de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

Los presentes compuestos representados por la fórmula general (I) distintos de los indicados anteriormente pueden producirse de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos o de acuerdo con las combinaciones de métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

Las respectivas reacciones que implican el calentamiento como se describe en el presente documento pueden realizarse, como es evidente para un experto en la materia, en un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o con microondas.

En las respectivas reacciones como se describen en el presente documento, puede utilizarse adecuadamente un reactivo soportado sobre una fase sólida de un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol).

5 En las respectivas reacciones como se describen en el presente documento, los productos de reacción pueden purificarse por medios de purificación convencionales, por ejemplo, por métodos que incluyen la destilación a presión normal o reducida, la cromatografía líquida de alta velocidad usando gel de sílice o silicato de magnesio, la cromatografía de capa fina, las resinas de intercambio iónico, las resinas secuestradoras o la cromatografía en columna o el lavado y la recristalización. La purificación puede realizarse después de cada etapa de reacción o puede realizarse después de más de una etapa de la reacción.

[Toxicidad]

15 El presente compuesto tiene una toxicidad lo suficientemente baja. El presente compuesto no causa, por ejemplo, hepatotoxicidad ni disfunción gastrointestinal y tiene baja transición al cerebro. Por tanto, el presente compuesto se puede usar de forma segura como medicamento.

[Aplicación a medicamentos]

20 El presente compuesto presenta actividad inhibitoria de Trk y por tanto es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades mediadas por la de inhibición de Trk ejemplo, el dolor, el prurito, la disfunción del tracto urinario inferior, el asma, la rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Chagas.

25 Más específicamente, el dolor puede incluir, por ejemplo, el dolor de la artrosis, el dolor por cáncer, dorsalgia lumbar crónica, dorsalgia lumbar de la osteoporosis, el dolor de la fractura ósea, el dolor de la artritis reumatoide, el dolor neuropático, el dolor postherpético, el dolor de la neuropatía diabética, la fibromialgia, el dolor de la pancreatitis, el dolor de la cistitis intersticial, el dolor de la endometriosis, el dolor del síndrome del intestino irritable, la migraña y el dolor de la pulpitis. El prurito puede incluir el prurito sistémico cutáneo, el prurito cutáneo localizado, el prurito cutáneo senil, el prurito gestacional, el prurito anal y el prurito vulvar. La enfermedad inflamatoria intestinal puede incluir, por ejemplo, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

El presente compuesto es particularmente útil como agente profiláctico y/o terapéutico para el dolor.

35 El presente compuesto puede administrarse como un fármaco de combinación con otro fármaco con el fin de:

- 1) complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del compuesto,
- 2) mejorar la cinética y la absorción y reducir la dosis del compuesto; y/o
- 3) aliviar el efecto secundario del compuesto.

40 El fármaco de combinación del presente compuesto y otro fármaco puede administrarse en forma de una formulación que contenga ambos componentes o puede administrarse como formulaciones separadas. La administración de formulaciones separadas puede incluir la administración simultánea y la administración secuencial. En la administración secuencial, el presente compuesto puede administrarse primero seguido de otro fármaco u puede administrarse otro medicamento primero seguido del presente compuesto. Las respectivas maneras de administración pueden ser iguales o diferentes.

45 La enfermedad para la que el fármaco de combinación presenta el efecto profiláctico y/o terapéutico no está particularmente limitada y puede ser la enfermedad que puede complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto.

50 Otro fármaco para complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para el dolor puede incluir, por ejemplo, el acetaminofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un opioide, un antidepresivo, un agente antiepiléptico, un antagonista de N-metil-D-aspartato, un relajante muscular, un agente antiarrítmico, un esteroide y un bisfosfonato.

55 El fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede incluir, por ejemplo, sasapirina, salicilato de sodio, aspirina, formulaciones de aspirina tales como las que contienen dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropilazuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmetina de sodio, Clinoril, fenbufeno, nabumetona, proglumetacina, farnesil indometacina, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenaco de sodio, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, piconol ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetilo, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno de sodio, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, cetofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, ungüento NapagelN, epirizol, clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, emorfazone, 65 sulpirina, Migrenin, Saridon, Sedes G, Amipylo-N, Solbon, medicamento para el resfriado común de tipo pilina, acetaminofeno, fenacetina, dimetotiazina mesilato, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, formulaciones que

contienen simetrida y remedios para el resfriado común de tipo no pilina.

El opioide puede incluir, por ejemplo, codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona y propoxifeno.

- 5 El antidepresivo puede incluir, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de imipramina, clorhidrato de clomipramina, dosulepina, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de lofepramina, maleato de trimipramina, amoxapina), antidepresivos tetracíclicos (por ejemplo, clorhidrato de maprotilina, clorhidrato de mianserina, maleato de setiptilina), inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (clorhidrato de safrazina), inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRSN) (por ejemplo, clorhidrato de milnacipran, clorhidrato de venlafaxina), inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de paroxetina, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de citalopram) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, clorhidrato de trazodona).

- 15 El agente antiepiléptico puede incluir, por ejemplo, fenobarbital, Puridomin, fenitoína, etosuximida, zonisamida, nitrazepam, clonazepam, carbamazepina, valproato de sodio, acetazolamida y sultiamo.

El antagonista de N-metil-D-aspartato puede incluir, por ejemplo, clorhidrato de ketamina, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de memantina, dextrometorfano y metadona.

- 20 El relajante muscular puede incluir, por ejemplo, succinilcolina, suxametonio, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio y dantroleno de sodio.

- 25 El agente antiarrítmico puede incluir, por ejemplo, procainamida, disopiramida, cibenzolina, pirmenol, lidocaína, mexiletina, aprindina, pilsicainida, flecainida, propafenona, propranolol, atenolol, bisoprolol, amiodarona, sotalol, verapamilo, diltiazem y epridilo.

- 30 El esteroide pueden incluir, por ejemplo, como medicamentos para uso externo, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluciclonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, propionato butirato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato butirato de hidrocortisona, propionato de deprodona, acetato valerato de prednisolona, acetónido de flucinolona, propionato de beclometasona, triamcinolona, pivalato de flumetasona, dipropionato de aclometasona, butirato de clobetasona, prednisolona, propionato de beclometasona y fludroxicortida.

- 35 Como medicamentos para uso interno o para inyección, pueden incluirse acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, acetato de butilprednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetónido de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona y betametasona.

- 45 Como fármacos para inhalación, propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisólida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palomitonato de dexametasona, furoato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, esleptanato de metilprednisolona y succinato sódico de metilprednisolona.

- 50 El bisfosfonato puede incluir, por ejemplo, etidronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato y minodronato.

La relación de masa del presente compuesto y otro fármaco no está particularmente limitada.

Otro fármaco puede ser una combinación de cualesquier dos o más fármacos.

- 55 Otro fármaco para complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto puede abarcar no solo los que se han identificado hasta la fecha, sino también aquellos se identificarán en el futuro basándose en el mecanismo anterior.

- 60 El presente compuesto o el fármaco de combinación del presente compuesto y otro fármaco que se utiliza para la finalidad descrita anteriormente pueden administrarse en general por vía sistémica o por vía tópica mediante administración oral o parenteral.

- 65 La dosificación puede variar de acuerdo con la edad, el peso, los síntomas, el efecto terapéutico, el modo de administración, el periodo de tratamiento y similares y puede ser de una a varias administraciones orales al día dentro del intervalo de 1 mg a 1000 mg por dosis por adulto o de una a varias administraciones parenterales al día en el intervalo de 0,1 mg a 100 mg por dosis o administración continua intravenosa durante de 1 hora a 24 horas al

día por adulto.

Como se ha descrito anteriormente, la dosis puede variar de acuerdo con diversas afecciones, por lo que la dosis suficiente por supuesto puede ser inferior que la cantidad descrita anteriormente o puede ser necesaria una cantidad mayor que la anterior.

5 El presente compuesto o fármaco de combinación del presente compuesto y otro fármaco pueden administrarse como una forma de dosificación sólida oral para su uso interno, una solución oral para su uso interno o una inyección, una preparación externa, un supositorio, una solución oftálmica o un inhalador para la administración parenteral.

10 La forma de dosificación sólida oral para su uso interno puede incluir comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos. Las cápsulas pueden incluir cápsulas duras y cápsulas blandas. Los comprimidos pueden incluir comprimidos sublinguales, parches orales y comprimidos bucodispersables.

15 En forma de dosificación sólida para su uso interno, pueden formularse en sí una o más sustancias activas o pueden formularse después de la mezcla de las mismas con un excipiente (por ejemplo lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y metasilicato aluminato de magnesio), un disgregante (por ejemplo glicolato de celulosa de calcio), un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio), un estabilizador, un adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico y ácido aspártico) de acuerdo con métodos convencionales. La forma de dosificación sólida puede recubrirse opcionalmente con un agente de recubrimiento (por ejemplo, sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) y puede recubrirse con dos o más capas. La forma de dosificación sólida puede abarcar adicionalmente cápsulas de una sustancia absorbible tal como gelatina.

25 La solución oral para su uso interno puede incluir aguas, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En la solución, una o más sustancias activas se disuelven, se suspenden o se emulsionan en un diluyente de uso general (agua purificada, etanol o una solución mixta de los mismos). La solución puede contener además un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un aroma, un conservante y agente tampón.

30 La forma de dosificación de la preparación externa para la administración parenteral puede incluir, por ejemplo, pomadas, geles, cremas, fomentos, parches, linimentos, agentes atomizados, inhaladores, pulverizaciones, aerosoles, soluciones oftálmicas y gotas nasales. Las formas de dosificación contienen una o más sustancias activas y pueden prepararse de acuerdo con métodos o formulaciones conocidas que se usan en general.

35 Los agentes atomizados, inhaladores y aerosoles pueden contener, además de un diluyente de uso generalizado, un estabilizador tal como hidrogenosulfato de sodio y un agente tampón que confiera isotonicidad, por ejemplo, cloruro de sodio, citrato de sodio o un agente isotónico tal como el ácido cítrico. Los métodos para producir los aerosoles se describen específicamente en, por ejemplo, el documento US 2.868.691 y el documento US 3.095.355.

40 La inyección para administración parenteral puede incluir inyecciones en forma de solución, suspensión, emulsión y sólido que se disuelven o se suspenden en un disolvente para su uso. La inyección puede utilizarse disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más sustancias activas en un disolvente. El disolvente puede ser, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tales como etanol y combinaciones de los mismos. La inyección puede contener además un estabilizador, una solución adyuvante (ácido glutámico, ácido aspártico y Plisorbato 80®), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un agente tampón, un conservante y similares. La inyección puede producirse mediante la esterilización en la etapa final o a través de una técnica aséptica. Pueden fabricarse y disolverse agentes sólidos asépticos, por ejemplo, productos liofilizados, en agua destilada esterilizada o aséptica u otros disolventes para inyección antes de su uso.

Otras composiciones para la administración parenteral pueden incluir supositorios para la administración rectal y pesarios para la administración vaginal que contienen una o más sustancias activas y se formulan de acuerdo con métodos convencionales.

55 Ejemplos

La presente invención se explica a continuación en detalle basándose en los Ejemplos.

60 Los disolventes proporcionados entre paréntesis concernientes a la separación cromatográfica y la CCF indican cada uno el disolvente de elución o el disolvente de desarrollo empleados, y la relación se expresa en relación por volumen.

Los disolventes entre paréntesis en la RMN muestran los disolventes utilizados para la medición.

65 Se realizó una UPCL-EM/DDLE en las siguientes condiciones:

Columna: Waters ACQUITY C₁₈ (diámetro de partícula: 1,7 x 10⁻⁶ m;

Longitud de la columna: 30 x 2,1°mm de D.I.);

Caudal: 1,0 ml/min;

5 Temperatura de la columna: 40 °C;

Fase móvil (A): solución acuosa al 0,1 % de ácido trifluoroacético;

Fase móvil (B): solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %-acetonitrilo;

Gradiente (la relación de fase móvil (A) : fase móvil (B)): [0 min] 95:5; [0,1 min] 95:5; [1,2 min] 5:95; [1,4 min]

5:95; [1,41 min] 95:5; [1,5 min] 95: 5;

10 Detector: UV (PDA), DDLE, EM.

Los compuestos que se describen en el presente documento se nombraron mediante el uso de un programa informático en general de acuerdo el sistema de nomenclatura IUPAC o ACD/Name® o ChemDraw Ultra (versión 12.0, Cambridge Soft).

15

Ejemplo 1: 5-bromo N-(bromotiazol-2-il)pentanamida

A una solución de bromato de 5-bromotiazol-2-amina (1 g) en cloruro de metileno (12 ml) se le añadió una solución de piridina (0,68 ml) y cloruro de 5-bromopentanoilo (0,54 ml) en cloruro de metileno (0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (0,7 ml) y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió ácido clorhídrico 1 N (13 ml). El sólido obtenido se lavó con terc-butil metil éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,06 g) que tenía los siguientes datos físicos.

20

CCF: F_R 0,50 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

25

Ejemplo 2: 1-(5-bromotiazol-2-il)piperidin-2-ona

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 1 (1,06 g) en dimetilformamida (3,5 ml) se le añadió carbonato de potasio (860 mg) en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (60 ml) y se agitó durante 17 horas. El sólido precipitado se lavó con agua (14 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (830 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

30

CCF: F_R 0,53 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

35

Ejemplo 3: 1-(5-(4-hidroxifenil)tiazol-2-il)piperidin-2-ona

En una atmósfera de argón, el compuesto preparado en el Ejemplo 2 (700 mg) se disolvió en una solución mixta (1: 1, 14 ml) de tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido (4-hidroxifenil)borónico (440 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (150 mg) y una solución acuosa de fosfato tripotásico (2 mol/l, 2,7 ml) y se agitaron a 90 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (511 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

40

CCF: F_R 0,38 (hexano:acetato de etilo = 1: 1).

45

Ejemplo 4: 1-(5-(4-((5-nitropirimidin-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)piperidin-2-ona

Se suspendió hidruro de sodio (81 mg) en dimetilformamida (1,3 ml). La solución se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 3 (530 mg) en dimetilformamida (3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió una solución de 2-cloro-5-nitropirimidina en dimetilformamida (0,7 ml) y se agitaron durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (698 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

50

CCF: 0,42 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

55

Ejemplo 5: 1-(5-(4-((5-aminopirimidin-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)piperidin-2-ona

Se suspendió Cinc (380 mg) en agua (1,9 ml) a los que se añadió una solución de cloruro de amonio (310 mg) y el compuesto preparado en el Ejemplo 4 (580 mg) en dimetilformamida (5,8 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (280 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

60

CCF: F_R 0,21 (hexano:acetato de etilo = 1:4).

Ejemplo 6: 3-nitro-5,6'-bis(trifluorometil)-2,3'-bipiridina

65

En una atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (1 g) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadieron ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (925 mg), una solución de triciclohexilfosfina en tolueno al

15 % (2,0 ml), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,02 g) y una solución de fosfato tripotásico acuoso (2 mol/l, 5,9 ml) y se agitaron durante la noche a 90 °C. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 85:15) para proporcionar el compuesto del título (1,15 g) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,34 (hexano:acetato de etilo = 9:1).

Ejemplo 7: 5,6'-bis(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-3-amina

El procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 6 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,31 (hexano:acetato de etilo = 4: 1).

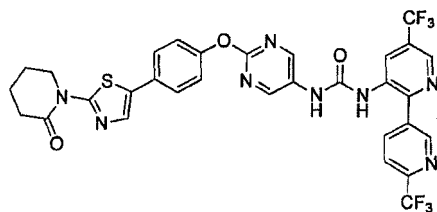
Ejemplo 8: (5,6'-bis(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 7 (863 mg) en tetrahidrofurano (9,4 ml) se le añadieron hidrógeno carbonato de sodio (708 mg) y clorofornato de 2,2,2-tricloroetilo (378 µl) y se agitaron durante la noche.

A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para proporcionar el compuesto del título (1,15 g) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,53 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 9: 1-[5,6'-bis(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 8 (170 mg) en dimetilsulfóxido (1,2 ml) se le añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 5 (120 mg) y 1-metilpirrolidina (10 µl) y se agitaron durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el presente compuesto (77,5 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,36 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-1,99 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,38-8,41 (m, 1 H), 8,67-8,82 (m, 5 H), 9,05 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H).

Ejemplo 10: tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

A una solución de tiazol-2-amina (200 mg) en N-metilpirrolidona (2,3 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (480 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración. Se lavó el sólido y se secó para proporcionar el compuesto del título (390 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,52 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 11: etil(tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 10 (200 mg) en N-metilpirrolidona (1 ml) se le añadieron fosfato tripotásico (212 mg) y yodoetano (172 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (15 ml) y se extrajo con terc-butil metil éter (15 ml). La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (211 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,69 (hexano:acetato de etilo = 4: 1).

Ejemplo 12: 2-(4-bromofenoxi)-5-nitropirimidina

A una solución de 4-bromofenol (200 mg) en tetrahidrofurano se le añadieron trietilamina (193 µl) y 2-cloro-5-

nitropirimidina (204 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (294 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

5 CCF: F_R 0,44 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

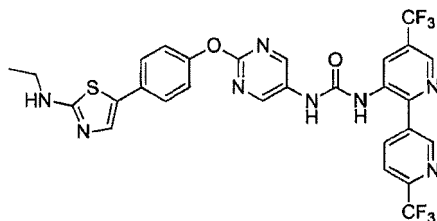
Ejemplo 13: 2-(4-bromofenoxi)pirimidin-5-amina

10 En una atmósfera de argón, a una solución de 2-(4-bromofenoxi)-5-nitropirimidina (400 mg) en tetrahidrofurano (20 ml)/metanol (20 ml) se le añadió platino al 3 %-carbono (200 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® para proporcionar el compuesto del título (363 mg) que tenía los siguientes datos físicos.
CCF: F_R 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

15 Ejemplo 14: 5-(4-((5-aminopirimidin-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo

20 En una atmósfera de argón, a una solución de 2-(4-bromofenoxi)pirimidin-5-amina (233 mg) en dimetilacetamida (3 ml) se le añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 11 (1 g), ácido pivalico (54 mg), carbonato de potasio (363 mg) y tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (64 mg). A la mezcla de reacción se le añadió acetato de paladio (20 mg). La mezcla de reacción se agitó en un microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (173 mg) que tenía los siguientes datos físicos.
CCF: F_R 0,51 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

25 Ejemplo 15: 1-[5,6'-bis(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



30 A una solución del compuesto (138 mg) en cloruro de metileno (1,8 ml) que se obtuvo realizando el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 9 con el compuesto preparado en el Ejemplo 14 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 se le añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con cloruro de metileno para proporcionar el presente compuesto

35 (96 mg) que tenía los siguientes datos físicos.
CCF: F_R 0,22 (acetato de etilo: hexano = 1:1);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,26 (m, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,43-7,46 (m, 3 H), 7,72 (t, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,40 (dd, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 9,06 (d, 1 H), 9,23 (s, 1 H).

40 Ejemplo 16: (2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 5 → Ejemplo 8 se realizaron con ácido (3,4-dimetilfenil)borónico en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

45 CCF: F_R 0,62 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 17: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

50 Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 16 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

55 CCF: F_R 0,23 (acetato de etilo: hexano = 1:1);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,26 (m, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,30-7,46 (m, 6 H), 7,72 (t, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H).

Ejemplo 18: (5-bromotiazol-2-il)(isopropil)carbamato de terc-butilo

El procedimiento similar al del Ejemplo 11 se realizó con 2-yodopropano en lugar de yodoetano para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

5 CCF: F_R 0,59 (hexano:acetato de etilo = 9:1).

Ejemplo 19: 1-(2-(4-bromofenoxi)pirimidin-5-il)-3-(2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea

10 El procedimiento similar al del Ejemplo 9 con el compuesto preparado en el Ejemplo 16 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 y el compuesto preparado en el Ejemplo 13 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7 para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

15 Ejemplo 20: 1-(2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

20 En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 19 (270 mg) en dimetilsulfóxido (1,6 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (160 mg), acetato de potasio (240 mg) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (20 mg) y se agitaron a 80 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (213 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

25 CCF: F_R 0,40 (cloroformo:acetato de etilo = 9:1).

25 Ejemplo 21: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(isopropilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

30 En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 20 (200 mg) en 1,4-dioxano (1,1 ml) se añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 18 (127 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (19 mg) y una solución de fosfato tripotásico acuoso (2 mol/l, 660 µl) y se agitaron a 80 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar (5-(4-((5-(3-(2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ureido)pirimidin-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)(isopropil)carbamato de terc-butilo (134 mg). A una solución del compuesto carbamato (134 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitaron durante 1,5 horas. A una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se le añadió la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y acetato de etilo y después se secó para proporcionar el presente

40 compuesto (41,3 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 1,18 (d, 6 H), 2,31 (s, 6 H), 3,80 (m, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 7,30-7,45 (m, 6 H), 7,64 (d, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H).

45 Ejemplo 22: (2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 5 → Ejemplo 8 se realizaron con ácido (4-metilfenil)borónico en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

50 CCF: F_R 0,61 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 23: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

55 Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 22 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tiene siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,49 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

60 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,17 (t, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,37 (d, 2 H), 7,43-7,47 (m, 3 H), 7,54 (d, 2 H), 7,72 (t, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H).

Ejemplo 24: (2-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 5 → Ejemplo 8 se realizaron con ácido fenilborónico en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

65 CCF: F_R 0,64 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 25: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 24 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto tiene los

- 5 siguientes datos físicos.
CCF: F_R 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 7,42-7,45 (m, 3 H), 7,52-7,58 (m, 3 H), 7,64-7,66 (m, 2 H), 7,71 (t, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H).

10 Ejemplo 26: (2-(m-tolil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 5 → Ejemplo 8 se realizaron con ácido m-tolilborónico en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico para proporcionar el compuesto del título que tenía los

- 15 siguientes datos físicos.
CCF: F_R 0,64 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 27: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 26 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto tiene los

- 20 siguientes datos físicos.
CCF: F_R 0,45 (hexano:acetato de etilo = 1: 1);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 7,33-7,45 (m, 7 H), 7,71 (t, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H).

25 Ejemplo 28: 5-(4-((5-aminopirimidin-2-il)oxi)fenil)-N-(terc-butil)tiazol-2-amina

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 14 se realizaron con N-(terc-butil)tiazol-2-amina en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 11 para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos

- 30 físicos.
CCF: F_R 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:2).

Ejemplo 29: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-[2-(4-{2-[(2-metil-2-propanil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil]urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 28 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y el compuesto preparado en el Ejemplo 16 en lugar del compuesto

- 35 preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto tiene los siguientes datos físicos.
CCF: F_R 0,60 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,37 (s, 9 H), 2,31 (s, 6 H), 7,12 (dd, 2 H), 7,30-7,43 (m, 6 H), 7,49 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 8,77 (dd, 1 H), 9,49 (s, 1 H)30:

Ejemplo 30: (5-bromotiazol-2-il) (etil)carbamato de terc-butilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 10 → Ejemplo 11 se realizaron con bromhidrato de 5-bromotiazol-2-amina en lugar de tiazol-2-amina para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

- 45 CCF: F_R 0,45 (hexano:acetato de etilo = 19:1).

Ejemplo 31: etil(5-(4-hidroxifenil)tiazol-2-il)carbamato de de terc-butilo

En atmósfera de argón, el compuesto preparado en el Ejemplo 30 (280 mg) se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano y etanol (1:1, 3 ml). A la solución se le añadieron ácido (4-hidroxifenil)borónico (140 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (53 mg) y una solución acuosa de fosfato tripotásico (2 mol/l, 140 ml) y se agitaron a 75 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron adicionalmente ácido (4-hidroxifenil)borónico (12 mg)

- 55 y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (21 mg) y se agitaron durante otras 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 3:1) para proporcionar el compuesto del título (211 mg) que tenía los siguientes

- 60 datos físicos.
CCF: F_R 0,49 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 32: etil(5-(4-((5-nitropiridin-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 31 (741 mg) en dimetilformamida (8 ml) se le añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (385 mg) y carbonato de potasio (480 mg) y se agitaron a 90 °C durante 1,5 horas. A la mezcla

- 65

de reacción se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,04 g) que tenía los siguientes datos físicos.

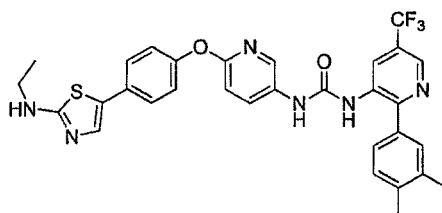
CCF: F_R 0,58 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

5 Ejemplo 33: (5-(4-((5-aminopiridin-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo

Un procedimiento similar al del Ejemplo 5 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 32 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

10 CCF: F_R 0,20 (hexano:acetato de etilo = 3:2).

Ejemplo 34: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea



15

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 33 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y el compuesto preparado en el Ejemplo 16 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

20

CCF: F_R 0,47 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,29 (t, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 3,22-3,37 (m, 2 H), 5,24 (s a, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 7,07 (s, 2 H), 7,13-7,20 (m, 4 H), 7,23-7,27 (m, 1 H), 7,39 (d, 3 H), 7,82-7,95 (m, 2 H), 8,56 (d, 1 H), 8,92 (d, 1 H).

25 Ejemplo 35: 1-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 33 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y el compuesto preparado en el Ejemplo 24 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

30

CCF: F_R 0,29 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

RMN- 1H (CDCl $_3$): δ 1,31 (t, 3 H), 3,24-3,40 (m, 2 H), 5,47 (s a, 1 H), 6,85-7,00 (m, 3 H), 7,08 (d, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,45-7,53 (m, 5 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H).

35 Ejemplo 36: (2-(3-(hidroximetil)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 8 se realizaron con ácido borónico (3-(hidroximetil)fenil) en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina en lugar de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina para proporcionar el compuesto del título que tiene los siguiente datos físicos.

40

CCF: F_R 0,57 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 37: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-piridinil)-3-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-5-(trifluorometil)-3-piridinil}urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 36 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

45

CCF: F_R 0,45 (acetato de etilo);

50 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 4,60 (d, 2 H), 5,30 (t, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 7,42-7,52 (m, 6 H), 7,59 (s, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

Ejemplo 38: (5-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 8 se realizaron con ácido piridin-3-ilborónico en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina en lugar de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

55

CCF: F_R 0,67 (acetato de etilo).

Ejemplo 39: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 38 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,60 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,42-7,46 (m, 3 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 8,07-8,09 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,72-8,78 (m, 3 H), 8,85 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H).

Ejemplo 40: (5-bromotiazol-2-il)(2-etoxietil)carbamato de terc-butilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 10 → Ejemplo 11 se realizaron con bromhidrato de 5-bromotiazol-2-amina en lugar de tiazol-2-amina y 1-bromo-2-etoxietano en lugar de yodoetano para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,44 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 41: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-[2-(4-{2-[(2-etoxietil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 21 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 40 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,34 (acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,12 (t, 3 H), 2,32 (s, 6 H), 3,40-3,54 (m, 6 H), 7,13 (d, 2 H), 7,30-7,63 (m, 6 H), 7,82 (t, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 8,62 (s, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H)

Ejemplo 42: (5-bromotiazol-2-il)(propil)carbamato de terc-butilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 10 → Ejemplo 11 se realizaron con bromhidrato de 5-bromotiazol-2-amina en lugar de tiazol-2-amina y 1-yodopropano en lugar de yodoetano para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,41 (hexano:acetato de etilo = 4: 1).

Ejemplo 43: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 21 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 42 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,55 (acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,57 (m, 2 H), 2,34 (s, 6 H), 3,18 (m, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,30-7,46 (m, 6 H), 7,76 (t, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 9,50 (s, 1 H)

Ejemplo 44: (2-(o-tolil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 5 → Ejemplo 8 se realizaron con ácido o-tolilborónico en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,67 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 45: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(2-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 44 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,55 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,34-7,50 (m, 6H), 7,71 (t, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H), 8,86-8,90 (m, 1H), 9,50 (s, 1H)46:

Ejemplo 46: 3-nitro-2-fenoxi-5-(trifluorometil)piridina

A una solución de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (1,280 mg) en dimetilformamida (18 ml) se le añadieron fenol (800 mg) y carbonato de cesio (5,530 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:19) para proporcionar

el compuesto del título (370 mg) que tenía los siguientes datos físicos.
CCF: F_R 0,41 (acetato de etilo: hexano = 1:19).

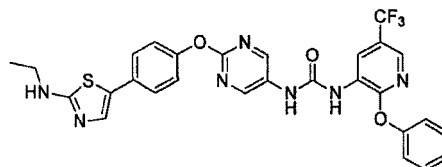
Ejemplo 47: (2-fenoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

5 Los procedimientos similares a los del Ejemplo 5 → Ejemplo 8 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 46 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,60 (acetato de etilo:hexano = 1:9).

10

Ejemplo 48: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenoxi-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea



15 Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 15 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 47 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto tiene los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,20 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

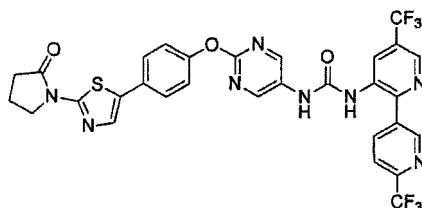
20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,21-3,30 (m, 2 H), 7,13-7,17 (m, 2 H), 7,24-7,32 (m, 3 H), 7,43-7,51 (m, 5 H), 7,72 (t, 1 H), 8,08-8,12 (m, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 8,83 (d, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H).

Ejemplo 49: 1-(5-(4-((5-aminopirimidin-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-ona

25 Los procedimientos similares a los del Ejemplo 1 → Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 se realizaron con cloruro de 4-bromobutanoílo en lugar de cloruro de 5-bromopentanoílo para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,52 (metileno dicloruro:acetato de etilo:metanol = 8:4:1).

30 Ejemplo 50: 1-[5,6'-bis(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



35 El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 49 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,57 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,10 (d, 1H), 8,36-8,42 (m, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H).

Ejemplo 50: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

45 El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 49 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y el compuesto preparado en el Ejemplo 16 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,62 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

50 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,31 (s, 6 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,30-7,40 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,67 (s, 3 H), 8,77 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H) .

Ejemplo 51: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-(2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 16 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,58 (dicloruro de metileno:acetato de etilo = 4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-2,00 (m, 4 H), 2,31 (s, 6 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,30-7,40 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,67 (m, 3 H), 8,77 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Ejemplo 52: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 24 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,65 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

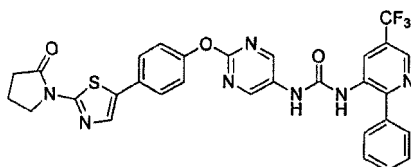
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,75-1,98 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,50-7,64 (m, 3 H), 7,64-7,67 (m, 4 H), 7,90 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H).

Ejemplo 53: 1-[2-(2-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 44 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,65 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,98 (m, 4 H), 2,07 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,27-7,50 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Ejemplo 54: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 49 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y el compuesto preparado en el Ejemplo 24 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,26 (hexano:acetato de etilo = 1: 4);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,54-7,67 (m, 7 H), 7,88 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

Ejemplo 55: 1-[2-(2-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 49 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y el compuesto preparado en el Ejemplo 44 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,28 (hexano:acetato de etilo = 1: 4);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,06 (s, 3 H), 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,26-7,45 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Ejemplo 56: 1-[2-(4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 49 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y el compuesto preparado en el Ejemplo 22 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1: 4);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,17 (c, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,37 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,70 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H).

Ejemplo 57: 1-[2-(3-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 49 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y el compuesto preparado en el Ejemplo 26 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

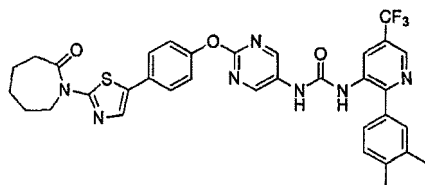
CCF: F_R 0,31 (hexano:acetato de etilo = 1: 4);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,30-7,45 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H).

Ejemplo 58: 1-(5-bromotiazol-2-il)azepan-2-ona

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 1 → Ejemplo 2 se realizaron con cloruro de 6-bromohexanoilo en lugar de cloruro de 5-bromopentanoilo para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,56 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 59: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-(2-(2-oxo-1-azepanil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 21 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 58 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,82 (acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,74 (m, 6 H), 2,32 (s, 6 H), 2,83 (m, 2 H), 4,46 (m, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 7,35 (m, 3 H), 7,42 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,78 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Ejemplo 60: (2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 8 se realizaron con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboron-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina en lugar de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,70 (acetato de etilo).

Ejemplo 61: 1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

El procedimiento similar al del Ejemplo 9 con el compuesto preparado en el Ejemplo 60 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,63 (acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,75-1,98 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,07 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 9,45 (s, 1 H).

Ejemplo 62: 3-(terc-butil)-1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-amina

A una solución de pivaloilacetónitrilo (400 mg) en tolueno (10 ml) se le añadieron clorhidrato de 3,4-dimetilfenilhidrazina (520 mg) y trietilamina (0,4 ml) y se sometieron a reflujo con calentamiento durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (490 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,41 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 63: (3-(terc-butil)-1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

El procedimiento similar al del Ejemplo 8 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 62 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7 para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,58 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

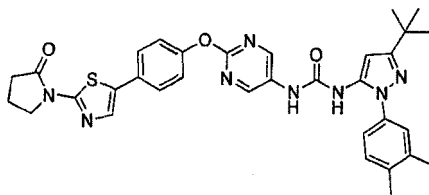
Ejemplo 64: 1-(3-(terc-butil)-1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidin-5-il)urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 9 → Ejemplo 20 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 63 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 y el compuesto preparado en el Ejemplo 13 en lugar de el compuesto preparado en el Ejemplo 5 para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,56 (dicloruro de metileno:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 65

El procedimiento similar al del Ejemplo 21 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 64 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 20 y los correspondientes derivados de 5-bromotiazol en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar los compuestos presentes que tenían los siguientes datos físicos.

Ejemplo 65-1: 1-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,31 (hexano:acetato de etilo = 3:7);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,27 (s, 6 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,15-7,28 (m, 5 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 65-2: 1-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,31 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 1,76-2,00 (m, 4 H), 2,27 (s, 6 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,16-7,29 (m, 5 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H).

Ejemplo 66

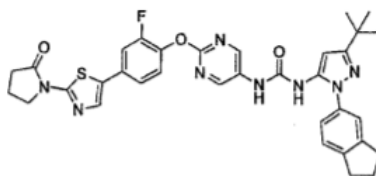
Los procedimientos similares a los del Ejemplo 62 → Ejemplo 63 → Ejemplo 12 → Ejemplo 13 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con los derivados de hidrazina correspondientes en lugar de clorhidrato de (3,4-dimetilfenil)hidrazina; 4-bromofenol o los correspondientes derivados de 4-bromofenol o 6-bromopiridin-3-ol en lugar de 4-bromofenol; y los correspondientes derivados de 5-bromotiazol en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar los compuestos presentes que tenían los siguientes datos físicos.

Ejemplo 66-1: 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,58 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,00-2,22 (m, 4 H), 2,64 (t, 2 H), 2,84-2,97 (m, 4 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,16-7,26 (m, 3 H), 7,27-7,36 (m, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H)

Ejemplo 66-2: 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



5 CCF: F_R 0,34 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 2,06 (t, 2 H), 2,14 (t, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 2,89 (t, 2 H), 2,91 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,21 (dd, 1 H), 7,32-7,46 (m, 4 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 9,20 (s, 1 H)

10 Ejemplo 66-3: 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

15 CCF: F_R 0,38 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 1,82 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 2,06 (m, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 2,91 (m, 4 H), 4,06 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,21 (d, 3 H), 7,32 (m, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,18 (s, 1 H)

20 Ejemplo 66-4: 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{3-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

25 CCF: F_R 0,33 (metanol: acetato de etilo = 1:9);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 2,06 (m, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 2,90 (tt, 4 H), 4,06 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,32 (m, 3 H), 7,81 (t, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 9,23 (s, 1 H).

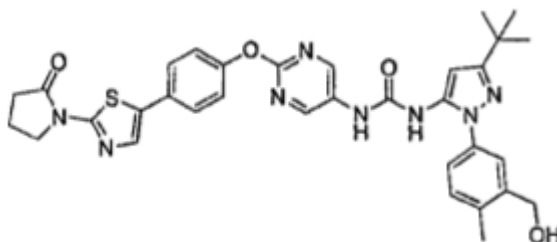
Ejemplo 66-5 1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]urea

30 CCF: F_R 0,70 (acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 2,06 (m, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 4,06 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,32-7,41 (m, 3 H), 7,63 (d, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H).

35 Ejemplo 66-6: 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-azepanil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

40 CCF: F_R 0,80 (acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 1,73 (m, 6 H), 2,06 (m, 2 H), 2,81-2,94 (m, 6 H), 4,45 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,21 (d, 3 H), 7,32-7,47 (m, 2 H), 7,64 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 66-7: 1-[1-[3-(hidroximetil)-4-metilfenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



45 CCF: F_R 0,57 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 2,16 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 4,53 (d, 2 H), 5,24 (t, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 7,20-7,25 (m, 4 H), 7,48 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H).

50

Ejemplo 66-8: 1-[1-[4-(hidroximetil)-3-metilfenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,60 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,16 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 4,53 (d, 2 H), 5,20 (t, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 7,20-7,29 (m, 4 H), 7,48 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,21 (s, 1 H).

Ejemplo 66-9: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,59 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

10 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,54-7,80 (m, 5 H), 7,89 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

Ejemplo 66-10: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(3,4,5-trimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(1-piperidinil-2-oxo)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,73 (acetato de etilo);

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,83-2,00 (m, 4 H), 2,17 (s, 3 H), 2,30 (s, 6 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H).

Ejemplo 66-11: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(3,4,5-trimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,80 (acetato de etilo);

25 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,16 (m, 5 H), 2,29 (s, 6 H), 2,63 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 66-12: 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,51 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

30 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,35 (t, 2 H), 7,54 (dd, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H).

Ejemplo 66-13: 1-[1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,51 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,27 (s, 6 H), 2,64 (t, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 66-14: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,58 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

50 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,28 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,70-7,82 (m, 3 H), 8,66 (s, 2 H), 8,80 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H)15:

Ejemplo 66-15: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,51 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

55 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,35-7,43 (m, 1 H), 7,47-7,53 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,64 (s, 3 H), 9,19 (s, 1 H)

Ejemplo 66-16: 1-[1-(4-metilfenil)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinilo)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,49 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

60 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 7,19 (d, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 7,36 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,18 (s, 1 H)

65

Ejemplo 66-17: 1-[1-mesitilo-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

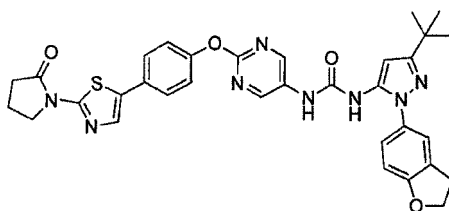
CCF: F_R 0,51 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,87 (s, 6 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,04 (s, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,03 (s, 1 H).

Ejemplo 66-18: 1-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

10 CCF: F_R 0,51 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 1,99 (s, 3 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,28-7,44 (m, 4 H), 7,65 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,62 (s, 2 H), 9,06 (s, 1 H)

15 Ejemplo 66-19: 1-[1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



20 CCF: F_R 0,50 (acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,23 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 4,59 (t, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 7,31-7,14 (m, 4 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H).

25 Ejemplo 66-20: 1-[1-(2,3-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

30 CCF: F_R 0,47 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,82 (s, 3 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,12-7,28 (m, 4 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,62 (s, 2 H), 9,06 (s, 1 H)

Ejemplo 66-21: a 1-[1-(4-metoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

35 CCF: F_R 0,44 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H)

40 Ejemplo 66-22: 1-[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

45 CCF: F_R 0,55 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,97 (s, 3 H), 02/10-02/24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 7,14-7,24 (m, 3 H), 7,26-7,33 (m, 1 H), 7,35-7,42 (m, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,62 (s, 2 H), 9,00 (s, 1 H).

Ejemplo 66-23: 1-[1-(2-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

50 CCF: F_R 0,62 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,32-7,60 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,04 (s, 1 H).

55 Ejemplo 66-24: 1-[1-(2-fluoro-3-metilfenil)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,63 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,32-2,36 (m, 3 H), 2,66 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 7,18-7,28 (m, 3 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 7,40-7,48 (m, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H)

H), 9,04 (s, 1 H)

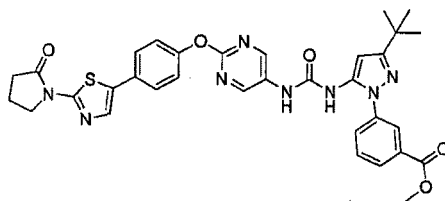
Ejemplo 66-25: 1-[1-(3-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

5 CCF: Fr 0,64 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,36-7,44 (m, 2 H), 7,48-7,70 (m, 4 H), 7,89 (s, 1 H), 8,62 (s, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H).

10 Ejemplo 66-26: 1-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

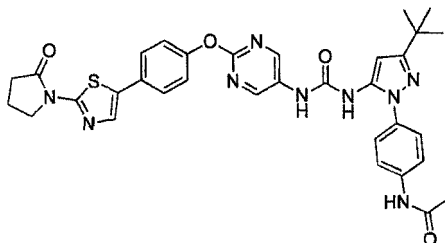
15 CCF: Fr 0,33 (acetato de etilo: hexano = 2: 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,83 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,30-7,44 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,06 (s, 1 H).

Ejemplo 66-27: benzoato de 3-[3-(2-metil-2-propanil)-5-[(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)carbamoi]amino]-1H-pirazol-1-ilo]



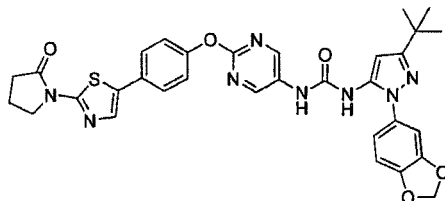
20 CCF: Fr 0,46 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,28 (s, 9 H), 02/10-02/24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 7,18- 7,25 (m, 2 H), 7,62-7,70 (m, 3 H), 7,82 (d, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,73 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

Ejemplo 66-28: N-[4-[3-(2-metil-2-propanil)-5-[(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)carbamoi]amino]-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida



30 CCF: Fr 0,24 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,05 (s, 3 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,29 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,41 (d, 2 H), 7,60-7,75 (m, 4 H), 7,88 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,07 (s a, 1 H), 9,71 (s a, 1 H), 10,09 (s, 1 H).

Ejemplo 66-29: 1-[1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-(4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil)urea



40 CCF: Fr 0,39 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,10 (s, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 66-30: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,65 (hexano:acetato de etilo = 1:4);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 1,75-1,99 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 7,40-7,55 (m, 4 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,20 (s, 1 H).Ejemplo 66-31: 1-[1-(2,3-dimetoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,51 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 6,93-7,00 (m, 1 H), 7,17-7,26 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H).Ejemplo 66-32: 1-[1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,51 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 6,90-6,96 (m, 1 H), 7,05-7,15 (m, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,43 (t, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,03 (s, 1 H).Ejemplo 66-33: 1-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,59 (hexano:acetato de etilo = 1:3);RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,30-1,38 (m, 9 H), 1,83-2,07 (m, 4 H), 2,55 (t, 2 H), 4,18 (t, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 7,19-7,28 (m, 1 H), 7,38-7,61 (m, 5 H), 7,64 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,60 (s, 2 H).Ejemplo 66-34 1-[1-(2-cloro-4-metilfenil)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidina-nil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:3);RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,35 (s, 9 H), 1,88-2,07 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,68 (t, 2 H), 4,17 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,12-7,21 (m, 3 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 8,55 (s, 2 H).Ejemplo 66-35: 1-[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,68 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,77-1,88 (m, 2 H), 1,93 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,12-7,32 (m, 5 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,08 (s, 1 H).Ejemplo 66-36: 1-[1-(2-fluorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,58 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 1,77-2,00 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,33-7,60 (m, 4 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,04 (s, 1 H).Ejemplo 66-37: 1-[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,61 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,77-2,00 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,16-7,25 (m, 3 H), 7,30 (d, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,05 (s, 1 H):Ejemplo 66-38: 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,68 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 1,77-2,00 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,35 (t, 2 H), 7,50-7,59 (m, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H).

Ejemplo 66-39: 1-[1-(3-butoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,59 (hexano:acetato de etilo = 1: 3);

5 RMN-¹H (CDCl₃): δ 0,88-0,98 (m, 3 H), 1,35 (s, 9 H), 1,43 (dd, 2 H), 1,64-1,77 (m, 2 H), 1,83-2,05 (m, 4 H), 2,53 (t, 2 H), 3,91 (t, 1 H), 4,16 (t, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 6,82-6,87 (m, 1 H), 6,98-7,04 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,17 (d, 2 H), 7,22-7,30 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,61 (s, 2 H).

Ejemplo 66-40: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(4-propilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,67 (hexano:acetato de etilo = 1: 3);

10 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,94 (t, 3 H), 1,36 (s, 9 H), 1,57-1,69 (m, 2 H), 1,86-2,07 (m, 4 H), 2,54-2,69 (m, 4 H), 4,17 (t, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,88 (s a, 1 H), 7,19 (d, 2 H), 7,24 (s a, 2 H), 7,35-7,41 (m, 2 H), 7,59 (d, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,56 (s, 2 H).

Ejemplo 66-41: 1-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 1,77-1,98 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,60 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,64 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,66 (s, 1H), 9,20 (s, 1 H).

Ejemplo 66-42: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,12 (acetato de etilo);

30 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,29 (s, 9 H), 1,83 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 4,67 (t, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,19 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,77 (d, 2 H), 7,87 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H).

Ejemplo 66-43: 1-[1-(4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,23 (acetato de etilo);

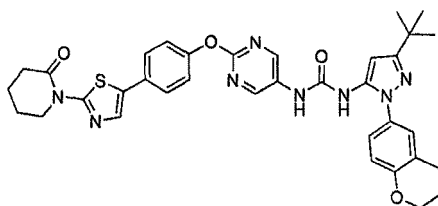
35 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 1,83 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,20 (dd, 2 H), 7,30 (d, 2 H), 7,37 (d, 2 H), 7,65 (dd, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 66-44: 1-[1-(3-metoxi-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,71 (acetato de etilo);

45 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 1,85 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,07 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,03 (s, 1 H) 7,20 (d, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,24 (s, 1 H).

Ejemplo 66-45: 1-[1-(3-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,63 (acetato de etilo);

50 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 1,83 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,20 (d, 3 H), 7,28 (m, 2 H) 7,39 (t, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,20 (s, 1 H).

Ejemplo 66-46: 1-[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,39 (acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,13 (s, 9 H), 1,71-1,85 (m, 6 H), 2,49 (t, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 3,95 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 7,04 (m, 2 H), 7,09 (d, 2 H), 7,54 (d, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,53 (s, 2 H), 9,06 (s, 1 H).

5

Ejemplo 66-47: 1-[1-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,50 (acetato de etilo);

10 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 1,70-1,93 (m, 6 H), 2,59-2,72 (m, 4 H), 3,39 (c, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 4,47 (t, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,32 (m, 2 H), 7,41 (t, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,21 (s, 1 H).

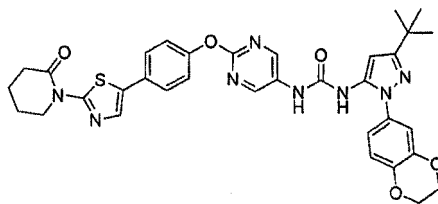
15 Ejemplo 66-48: 1-[1-(3-metoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,51 (acetato de etilo);

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 1,83-1,94 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,07 (t, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 6,97 (dd, 1 H), 7,08 (d, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,41 (t, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,24 (s, 1 H)

Ejemplo 66-49: 1-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

25



CCF: F_R 0,49 (acetato de etilo);

30 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,80-2,00 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,14 (t, 2 H), 4,28 (s, 4 H), 6,31 (s, 1 H), 6,96 (m, 3 H), 7,21 (d, 2 H), 7,63 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H).

Ejemplo 66-50: 1-[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,70 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

35 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 1,93 (s, 3 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,12-7,30 (m, 5 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,07 (s, 1 H)

Ejemplo 66-51: 1-[1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

40

CCF: F_R 0,50 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

45 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (s, 9 H), 1,77-2,00 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 2,78 (t, 2 H), 3,55-3,68 (m, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 4,65 (t, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 7,17-7,27 (m, 3 H), 7,28-7,44 (m, 3 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H)

Ejemplo 66-52: 1-[1-(3,5-dimetil-4-propoxifenil)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-Piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,80 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

50 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,04 (t, 3 H), 1,25 (s, 9 H), 1,70-2,00 (m, 6 H), 2,26 (s, 6 H), 2,61 (t, 2 H), 3,73 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,13 (s, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H).

55 Ejemplo 66-53: 1-[1-(3-isopropilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

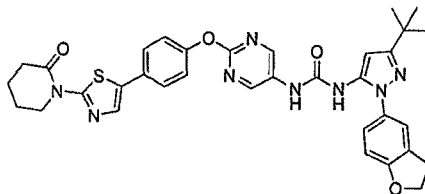
CCF: F_R 0,78 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,20 (d, 6 H), 1,27 (s, 9 H), 1,78-2,00 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 2,75-3,00 (m, 1 H), 4,07 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,24-7,46 (m, 4 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,20 (s, 1 H).

1 H)

Ejemplo 66-54: 1-[1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

5



CCF: F_R 0,65 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

10 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,25 (s, 9 H), 1,78-2,00 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 3,23 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 4,59 (t, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 7,13-7,26 (m, 3 H), 7,28-7,34 (m, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H).

Ejemplo 66-55: 1-[1-(2-cloro-6-metilfenil)-3-(2-propanil 2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

15

CCF: F_R 0,22 (metanol: cloroformo = 1:19);

RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,25 (s, 9 H), 1,97 (s, 3 H), 2,10-2,22 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 7,17-7,23 (m, 2 H), 7,38-7,56 (m, 3 H), 7,63-7,68 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,93 (s, 1 H).

20 Ejemplo 66-56: 1-[1-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

25 CCF: F_R 0,32 (metanol: cloroformo = 1:19);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 1,91 (d, 3 H), 2,11 -2,21 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,17-7,24 (m, 3 H), 7,31-7,45 (m, 2 H), 7,63-7,69 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,01 (s, 1 H).

Ejemplo 66-57: 1-[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

30 CCF: F_R 0,40 (metanol: cloroformo = 1:19);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 1,96 (s, 3 H), 2,10-2,21 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,17-7,23 (m, 2 H), 7,26-7,34 (m, 2 H), 7,40-7,47 (m, 1 H), 7,63-7,68 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,03 (s, 1 H).

35 Ejemplo 66-58: 1-[1-(2-etilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

40 CCF: F_R 0,40 (metanol:cloroformo = 1:19);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,00 (t, 3 H), 1,25 (s, 9 H), 2,11-2,22 (m, 2 H), 2,31 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,18-7,23 (m, 2 H), 7,28-7,51 (m, 4 H), 7,62-7,68 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,62 (s, 2 H), 9,07 (s, 1 H).

Ejemplo 66-59: 1-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-azepanilo)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

45 CCF: F_R 0,79 (acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 1,73 (m, 6 H), 1,99 (s, 3 H), 2,83 (m, 2 H), 4,45 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,28-7,41 (m, 4 H), 7,64 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,06 (s, 1 H).

50 Ejemplo 66-60: 1-[1-(2-clorofenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

55 CCF: F_R 0,29 (hexano:acetato de etilo = 1:4);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,25 (s, 9 H), 1,78 -1,98 (m, 4 H), 2,60 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,51-7,72 (m, 6 H), 7,90 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 8,99 (s, 1 H).

Ejemplo 66-61: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

60 CCF: F_R 0,38 (hexano:acetato de etilo = 1: 2);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,28 (s, 9 H), 1,77-1,98 (m, 4 H), 2,60 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,70-7,76 (m, 2 H), 7,82-7,89 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,61 (s, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H).

Ejemplo 66-62: 1-[1-(3-etilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,39 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,18 (t, 3 H), 1,26 (s, 9 H), 1,77-1,98 (m, 4 H), 2,56-2,72 (m, 4 H), 4,06 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,17-7,45 (m, 6 H), 7,64 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H).

Ejemplo 66-63: 1-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,65 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,37-7,47 (m, 1 H), 7,60-7,70 (m, 3 H), 7,71-7,78 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,93 (s, 1 H).

Ejemplo 66-64: 1-[1-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,61 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,99 (s, 3 H), 2,16 (t, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,33-7,45 (m, 2 H), 7,50-7,56 (m, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,00 (s, 1 H)

Ejemplo 66-65: 1-[1-(3-metoxi-2,4-dimetilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidona rolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,59 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,85 (s, 3 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,15-7,26 (m, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,06 (s, 1 H).

Ejemplo 66-66: 1-[1-(2-metoxifenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,53 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 7,09 (td, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,49 (td, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,23 (s, 1 H).

Ejemplo 66-67: 1-[1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,61 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,31-7,37 (m, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,04 (s, 1 H).

Ejemplo 66-68: 1-[1-(2-cloro-5-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,60 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,35-7,43 (m, 2 H), 7,54-7,60 (m, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,00 (s, 1 H).

Ejemplo 66-69: 1-[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-propanil-2-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,60 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,15-7,25 (m, 3 H), 7,25-7,35 (m, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,05 (s, 1 H).

Ejemplo 66-70: 1-[1-(3-fluoro-2,4-dimetil-fenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: Fr 0,62 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

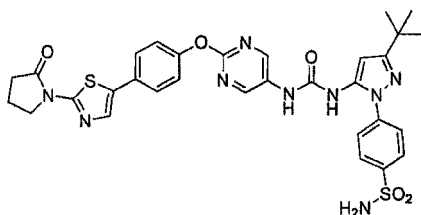
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,87 (d, 3 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,30 (d, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,27 (t, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,01 (s, 1 H).

5 Ejemplo 66-71 1-[1-(2-cloro-4-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

CCF: Fr 0,61 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

10 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,01 (s, 1 H).

15 Ejemplo 66-72: 4-[3-(2-metil-2-propanil)-5-[(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)carbamoi]amino]-1H-pirazol-1-il] bencenosulfonamida



CCF: Fr 0,48 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,28 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,45 (s, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,73 (d, 2 H), 7,88-7,96 (m, 3 H), 8,66 (s, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H).

Ejemplos 67-1 y -2

25 Los procedimientos similares a los del Ejemplo 62 → Ejemplo 63 → Ejemplo 12 → Ejemplo 13 → Ejemplo 9 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con (2-metilfenil)hidrazina en lugar de (3,4-dimetil-fenil)hidrazina; 2-cloro-5-nitropiridina o 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina en lugar de 2-cloro-5-nitropirimidina; y 1-(5-bromotiazol-2-il)pirrolidin-2-ona en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar los compuestos presentes que tenían los siguientes datos físicos.

30 Ejemplo 67-1: 1-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(6-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-3-piridinil)urea

CCF: Fr 0,49 (acetato de etilo);

35 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,99 (s, 3 H), 2,16 (m, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,31-7,44 (m, 4 H), 7,63 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H).

40 Ejemplo 67-2: 1-(5-metil-6-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-3-piridinil)-3-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]urea

CCF: Fr 0,53 (acetato de etilo);

45 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,99 (s, 3 H), 2,16 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 7,06 (d, 2 H), 7,31-7,44 (m, 4 H), 7,61 (d, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H).

Ejemplo 68: 3-(terc-butil)-1-(1-metil-1H-indol 5-il)-1H-pirazol-5-amina

50 A una mezcla de disolventes de dimetilformamida (8 ml) y piridina (0,47 ml) se le añadieron 3-amino-5-terc-butylpirazol (810 mg), ácido N-metilindol-5-borónico (780 mg), acetato de cobre (II) (790 mg) y tamices moleculares (400 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió amoniaco acuoso al 10 % y se filtró a través de Celite®. Al filtrado se le añadió acetato de etilo y se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3 → 1:1 → 1:4) para proporcionar el compuesto del título (577 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

55 CCF: Fr 0,29 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

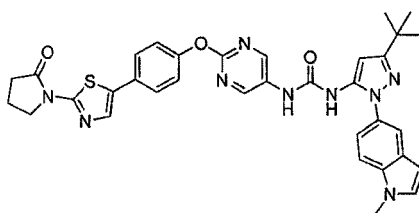
Ejemplo 69: (3-(terc-butil)-1-(1-metil-1H-indol-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetil

Un procedimiento similar al Ejemplo 8 se realizó con el compuesto preparado en el Ejemplo 68 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7 para proporcionar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: F_R 0,43 (hexano:acetato de etilo = 2: 1).

Ejemplo 70: 1-[1-(1-metil-1H-indol-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con el compuesto preparado en el Ejemplo 69 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 16 y 1-(5-bromotiazol-2-il)pirrolidin-2-ona en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

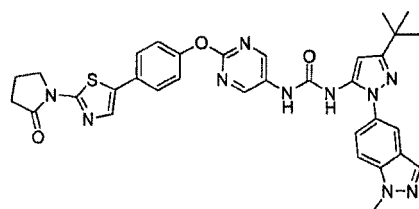


CCF: F_R 0,50 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ (s, 9 H), 2,12-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 7,17-7,24 (m, 3 H), 7,44 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 71: 1-[1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 68 → Ejemplo 69 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con ácido (1-metil-1H-indazol-5-il)borónico en lugar del ácido (1-metil-1H-indol-5-il)borónico y clorhidrato de 1-(5-bromo-tiazol-2-il)pirrolidin-2-ona en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.



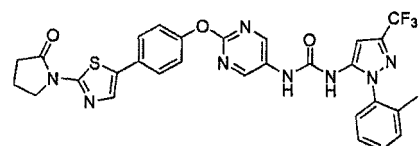
CCF: F_R 0,41 (acetato de etilo:metanol = 19: 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 9,14 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,62-7,70 (m, 2 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,16-7,25 (m, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 2,60-2,69 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 72

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 62 → Ejemplo 63 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con derivados de nitrilo correspondientes en lugar de pivaloilacetnitrilo; clorhidrato de (3,4-dimetilfenil)hidrazina o derivados de hidrazina correspondientes en lugar de clorhidrato de (3,4-dimetilfenil)hidrazina; y los correspondientes derivados de 5-bromotiazol en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar los compuestos presentes que tenían los siguientes datos físicos.

Ejemplo 72-1: 1-[1-(2-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

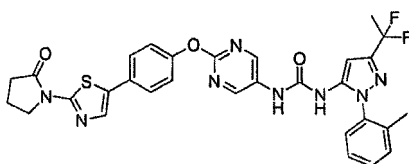


CCF: F_R 0,53 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,01 (s, 3 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,40-7,57 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H)

5 Ejemplo 72-2: 1-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

10 CCF: F_R 0,54 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,25-7,40 (m, 3 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H).

Ejemplo 72-3: 1-[3-(1,1-difluoroetil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



15 CCF: F_R 0,51 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): 1,97 (t, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,36-7,54 (m, 4 H), 7,65 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,62 (s, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H).

20 Ejemplo 72-4: 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

25 CCF: F_R 0,59 (dicloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,45 (t, 2 H), 7,60-7,72 (m, 4 H), 7,89 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H).

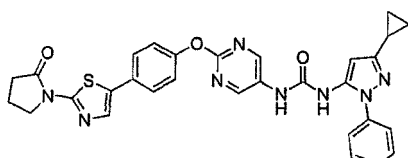
30 Ejemplo 72-5: 1-[1-(2-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

35 CCF: F_R 0,34 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,83-1,99 (m, 4 H), 2,01 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,43-7,64 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H).

40 Ejemplo 72-6: 1-[3-(1,1-difluoroetil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

45 CCF: F_R 0,34 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,83-2,04 (m, 10 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,30-7,50 (m, 4 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H).

Ejemplo 72-7: 1-(3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

45 
 CCF: F_R 0,56 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 0,65-0,75 (m, 2 H), 0,85-0,95 (m, 2 H), 1,80-1,95 (m, 1 H), 2,10-2,25 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,34-7,44 (m, 1 H), 7,45-7,55 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,60-8,70 (m, 3 H), 9,15 (s, 1 H).

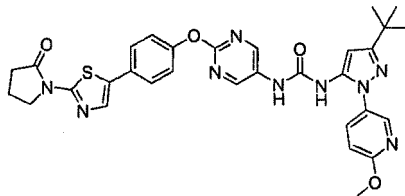
Ejemplo 73

55 Los procedimientos similares a los del Ejemplo 62 → Ejemplo 63 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 sea realizaron con los derivados de hidrazina correspondientes en lugar de clorhidrato de (3,4-dimetilfenil)hidrazina y los derivados de 5-bromotiazol correspondientes en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar

los compuestos presentes que tenían los siguientes datos físicos.

Ejemplo 73-1: 1-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

5



CCF: F_R 0,50 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,26 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,82 (dd, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,65 (s, 3 H), 9,14 (s, 1 H).

10

Ejemplo 73-2: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(6-metil-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,34 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,27 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,81 (dd, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,70 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H).

15

Ejemplo 73-3: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

20

CCF: F_R 0,46 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,28 (s, 9 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,92-8,00 (m, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,74-8,82 (m, 2 H), 9,22 (s, 1 H).

25

Ejemplo 73-4: 1-[1-(6-isopropoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

30

CCF: F_R 0,40 (Acetato de etilo);

RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,32-1,29 (m, 15 H), 2,16 (c, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 4,05 (t, 2H), 5,26 (m, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,64 (m, 3 H), 9,13 (s, 1 H).

35

Ejemplo 73-5: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(6-metil-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

35

CCF: F_R 0,63 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);

RMN- 1H (CD $_3$ OD): δ 1,35 (s, 9 H), 1,86-2,11 (m, 4 H), 2,60 (s, 3 H), 2,69 (t, 2 H), 4,16 (t, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,89 (dd, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,62 (s, 2 H).

40

Ejemplo 73-6: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,21 (Acetato de etilo);

RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,28 (s, 9 H), 1,83 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 7,20 (dd, 2 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,64 (dd, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,56 (dd, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,75 (d, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H).

45

Ejemplo 74: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

50

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 8 \rightarrow Ejemplo 19 \rightarrow Ejemplo 20 \rightarrow Ejemplo 21 se realizaron con 2-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)anilina en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7 y 1-(5-il-2-bromotiazol)pirrolidin-2-ona en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

55

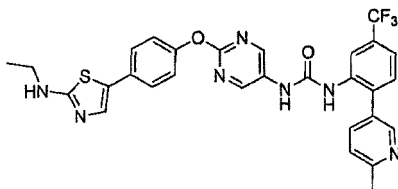
CCF: F_R 0,27 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,46-7,56 (m, 4 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,38 (s, 1H), 8,64 (s, 2 H), 8,72 (d, 2 H), 9,25 (s, 1 H).

60

Ejemplo 75: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

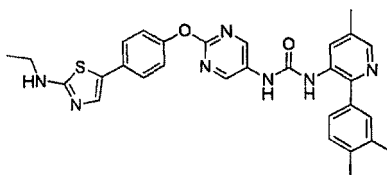
Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 5 → Ejemplo 8 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina en lugar de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina; ácido 6-metilpiridin-3-borónico en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico; y (5-bromotiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.



10 CCF: F_R 0,66 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 7,40-7,50 (m, 6 H), 7,71-7,77 (m, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,24 (s, 1 H).

Ejemplo 76: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

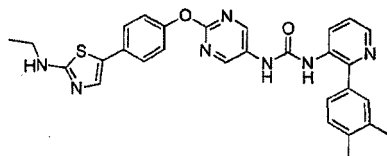
Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 5 → Ejemplo 8 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con 2-bromo-5-metil-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina; ácido 3,4-dimetilfenilbórico en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico; (5-bromotiazol-2-il)(etil)carbamato de y terc-butilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.



25 CCF: F_R 0,52 (Acetato de etilo);
RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3 H), 2,24 (s, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 3,26 (m, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 7,25 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,43 (d, 2 H), 7,71 (t, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,30 (s, 1 H).

Ejemplo 77: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 5 → Ejemplo 8 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con 2-bromo-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina; ácido 3,4-dimetilfenilborónico en lugar de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico; y (5-bromotiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.



40 CCF: F_R 0,55 (Acetato de etilo);
RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3 H), 2,29 (s, 6 H), 3,24-3,32 (m, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 7,27-7,34 (m, 4 H), 7,42 (s, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,71 (t, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 8,33 (dd, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,31 (s, 1 H).

Ejemplo 78: 1-[2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 8 → Ejemplo 9 se realizaron con 3-amino-4-(4-morfolino)benzotrifluoruro en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

50 CCF: F_R 0,31 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,75-2,00 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 3,80-3,90(m, 4 H), 4,80-4,90 (m, 4 H), 4,07(t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,24-7,36 (m, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 9,86 (s, 1 H).

Ejemplo 79: 1-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 8 → Ejemplo 9 se realizaron con 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)anilina en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

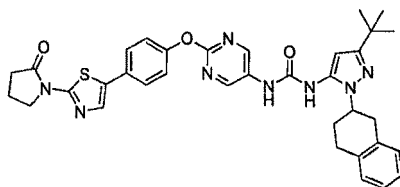
CCF: F_R 0,68 (Acetato de etilo : Metanol : amoníaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-1,99 (m, 4 H), 2,28 (s, 3 H), 2,55-2,70 (m, 6 H), 3,80-3,90 (m, 4 H), 4,07 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,30-7,40 (m, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 9,89 (s, 1 H).

Ejemplo 80

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 62 → Ejemplo 63 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con los derivados de hidrazina correspondientes en lugar de clorhidrato de (3,4-dimetilfenil)hidrazina y 1-(5-bromotiazol-2-il)pirrolidin-2-ona en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar los compuestos presentes que tenían los siguientes datos físicos.

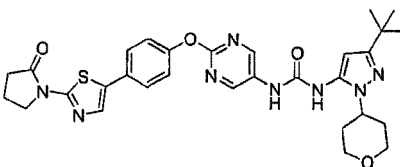
Ejemplo 80-1: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil)urea



CCF: F_R 0,64 (Acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,22 (s, 9 H), 2,00-2,25 (m, 4 H), 2,64 (t, 2 H), 2,88-3,04 (m, 3 H), 3,16-3,22 (m, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 7,08-7,13 (m, 4 H), 7,21 (d, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H).

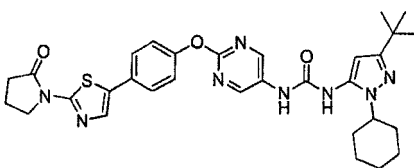
Ejemplo 80-2: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



CCF: F_R 0,34 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,21 (s, 9 H), 1,76 (m, 2 H), 2,01 (m, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,68 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 9,06 (s, 1 H).

Ejemplo 80-3: 1-[1-ciclohexil-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

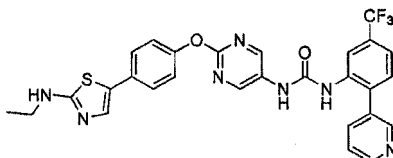


CCF: F_R 0,63 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,20 (s, 9 H), 1,15-1,40 (m, 4 H), 1,57-1,88 (m, 6 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,86-4,00 (m, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 6,01 (s, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,03 (s, 1 H).

Ejemplo 81: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

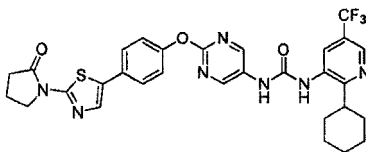
Los procedimientos similares a los del Ejemplo 8 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con 2-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)anilina en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7 y (5-bromotiazol-2-il)(etil)carbamato de terc butilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.



10 CCF: F_R 0,54 (Acetato de etilo : Hexano = 9 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3 H), 3,26 (m, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,42-7,58 (m, 6 H), 7,72 (t, 1 H), 7,89 (dt, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,62 (s, 2 H), 8,65 (dd, 1 H), 8,68 (dd, 1 H), 9,22 (s, 1 H).

15 Ejemplo 82: 1-[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 8 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con 2-ciclohexil-5-(trifluorometil)piridin-3-amina en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7 y 1-(5-bromotiazol-2-il)pirrolidin-2-ona en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.



25 CCF: F_R 0,60 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,20-1,70 (m, 6 H), 1,70-1,90 (m, 4 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 2,95-3,07 (m, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,68 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,61 (s, 2 H), 8,75 (s, 2 H), 9,33 (s, 1 H).

30 Ejemplo 83: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 6 → Ejemplo 5 → Ejemplo 8 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con 2-bromo-5-metil-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina; Ácido 3,4-dimetilfenil borónico en lugar del ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico; y 1-(5-bromotiazol-2-il)pirrolidin 2-ona en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para proporcionar el presente compuesto que tenía los siguientes datos físicos.

35 CCF: F_R 0,53 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,14 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,32 (s, 6 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,20-7,33 (m, 5 H), 7,65 (dd, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 9,32 (s, 1 H).

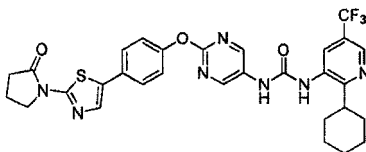
40 Ejemplo 84

Los procedimientos similares a los del Ejemplo 8 → Ejemplo 12 → Ejemplo 13 → Ejemplo 19 → Ejemplo 20 → Ejemplo 21 se realizaron con los derivados de amina correspondientes en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7; los derivados 5-bromotiazol correspondientes en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18; 2-cloro-5-nitropirimidina o 2-cloro-5-nitropiridina en lugar de 2-cloro-5-nitropirimidina; y 4-bromofenol o 6-bromopiridin-3-ol en lugar de 4-bromofenol para proporcionar los compuestos presentes que tenían los siguientes datos físicos.

Ejemplo 84-1: 1-[2-(3,4-dimetilfenil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

50 CCF: F_R 0,69 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,12 (m, 2 H), 2,28 (s, 6 H), 2,60 (t, 2 H), 4,03 (t, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 7,23-7,32 (m, 4 H), 7,62 (d, 2 H), 7,85 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,62 (s, 2 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 84-2: 1-(3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



5 CCF: Fr 0,55 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,22 (d, 6 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 2,80-2,95 (m, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,34-7,44 (m, 1 H), 7,46-7,54 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,62-8,68 (m, 3 H), 9,17 (s, 1 H).

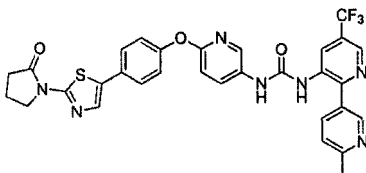
10 Ejemplo 84-3: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

15 CCF: Fr 0,26 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,46-7,57 (m, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,82-7,92 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,63-8,68 (m, 4 H), 9,23 (s, 1 H).

20 Ejemplo 84-4: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

20 CCF: Fr 0,17 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,02 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,46-7,54 (m, 4 H), 7,64 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 8,09-8,10 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,72 (d, 2 H), 9,19 (s, 1 H).

25 Ejemplo 84-5: 1-[6'-metil-5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea



30 CCF: Fr 0,35 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,64 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 8,68-8,76 (m, 2 H), 8,78 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

35 Ejemplo 84-6: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

40 CCF: Fr 0,23 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,02 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,44-7,52 (m, 2 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,64 (d, 2 H), 7,86-7,91 (2 H), 7,98 (dd, 1 H), 8,08-8,09 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,68 (dd, 1 H), 9,17 (s, 1 H).

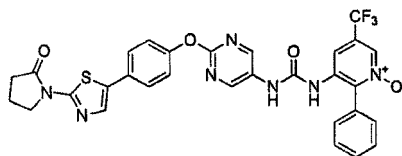
Ejemplo 84-7: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

45 CCF: Fr 0,58 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,55-7,67 (m, 7 H), 7,87 (s, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

Ejemplo 84-8: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-3-il]urea

50 CCF: Fr 0,11 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (t, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,63-7,68 (m, 4 H), 7,87 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,76 (m, 4 H), 9,30 (s, 1 H).

55

Ejemplo 84-9: 1-[2-(4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)ureaCCF: F_R 0,72 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,03 (t, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,38 (d, 2 H), 7,54 (d, 2 H), 7,64 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H).Ejemplo 84-10: 1-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)ureaCCF: F_R 0,28 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,02 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,41-7,48 (m, 3 H), 7,64 (d, 2 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,11 (dd, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 9,21 (s, 1 H).Ejemplo 84-11: 1-[1-oxido-2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,20 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,18 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,42-7,44 (m, 2 H), 7,57-7,59 (m, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,86-7,89 (m, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,61 (s, 2 H), 9,55 (s, 1 H).Ejemplo 84-12: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]fenil}ureaCCF: F_R 0,53 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (t, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,00 (d, 1 H), 7,10 (d, 2 H), 7,54 (s, 2 H), 7,63 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 8,06 (m, 2 H), 8,20 (m, 2 H), 8,41 (s, 1 H), 8,85 (d, 1 H), 9,04 (s, 1 H).Ejemplo 84-13: 1-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,24 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,41-7,52 (m, 3 H), 7,67 (d, 2 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,27 (s, 1 H).Ejemplo 84-14: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]ureaCCF: F_R 0,15 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,03 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,57-7,66 (m, 3 H), 7,98 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,06-8,12 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,72 (dd, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H).Ejemplo 84-15: 1-[2-(6-metoxi-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)ureaCCF: F_R 0,54 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (t, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,04 (t, 2 H), 6,98 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,63 (d, 2 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 8,10 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).Ejemplo 84-16: 1-[2-(3-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,31 (Metanol : Cloroformo = 1 : 19);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,22 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,01-4,08 (m, 2 H), 6,88-6,94 (m, 1 H), 6,97-7,06 (m, 2 H), 7,19-7,24 (m, 2 H), 7,35 (t, 1 H), 7,63-7,69 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,66-8,70 (m, 3 H), 8,73-8,77 (m,

1 H), 9,53 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H).

Ejemplo 84-17: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]urea

5 CCF: F_R 0,41 (Acetato de etilo : Metanol = 4 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,56-7,60 (m, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,04-8,10 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,72 (dd, 1 H), 8,74-8,79 (m, 2 H), 8,83-8,84 (m, 1 H), 9,34 (s, 1 H).

Ejemplo 84-18: 1-[2-(1-oxido-4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

15 CCF: F_R 0,59 (Cloroformo : Metanol = 9 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,03 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,56-7,53 (m, 4 H), 7,64 (d, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,11-8,15 (m, 2 H), 8,32-8,41 (m, 3 H), 9,17 (s, 1 H).

Ejemplo 84-19: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[4-(trifluorometil)-2-bifenilil]urea

20 CCF: F_R 0,60 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,02 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,39-7,56 (m, 7 H), 7,64 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).

Ejemplo 84-20: 1-[2-(4-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

25 CCF: F_R 0,68 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,92 (d, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H).

Ejemplo 84-21: 1-[2-(1-oxido-4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

35 CCF: F_R 0,42 (Acetato de etilo : Metanol : amoníaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,50-7,52 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,32-8,36 (m, 3 H), 8,66 (s, 2 H), 9,20 (s, 1 H).

Ejemplo 84-22: 1-[2-(1-oxido-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

40 CCF: F_R 0,38 (Acetato de etilo : Metanol : amoníaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,03 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,49-7,58 (m, 3 H), 7,64 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,30-8,33 (m, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H).

Ejemplo 84-23: 1-[2-(1-oxido-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

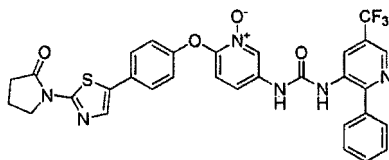
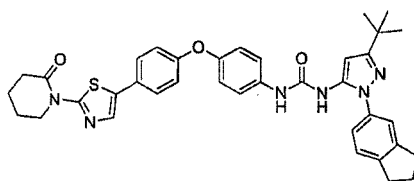
50 CCF: F_R 0,34 (Acetato de etilo : Metanol : amoníaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,36-7,39 (m, 1 H), 7,51-7,57 (m, 3 H), 7,67 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,28-8,33 (m, 3 H), 8,41 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 9,23 (s, 1 H).

Ejemplo 84-24: 1-[2-(2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

55 CCF: F_R 0,54 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (t, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,75 (s, 3H), 4,05 (t, 2 H), 7,14 (t, 1 H), 7,21 (m, 3 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,55 (dt, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 2 H), 8,67 (s, 3 H), 8,77 (d, 1 H), 9,61 (s, 1 H).

Ejemplo 84-25: 1-[2-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

60 CCF: F_R 0,43 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (t, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 7,19 (m, 4 H), 7,48 (t, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H).

Ejemplo 84-26: 1-[2-(2-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil}ureaCCF: F_R 0,53 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (t, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,00 (m, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,30-7,34 (m, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,04 (a, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,76 (d, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 10,2 (s a, 1 H).Ejemplo 84-27: 1-(1-oxido-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]ureaCCF: F_R 0,44 (Acetato de etilo : Metanol : amoníaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,15 (c, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,55-7,69 (m, 7 H), 7,84 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H).Ejemplo 84-28: 1-[2-(4-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil}ureaCCF: F_R 0,56 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,15 (c, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 7,11 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,60-7,69 (m, 4 H), 7,90 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,68-8,73 (m, 4 H), 9,47 (s, 1 H).Ejemplo 84-29: 1-[2-(6-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]-3-piridinil)oxil]-5-pirimidinil]-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]ureaCCF: F_R 0,20 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,19 (t, 2 H), 2,35 (t, 2 H), 4,14 (t, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,30 (m, 3 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,58-7,62 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,84 (s, 1 H).Ejemplo 84-30: 1-[2-ciclohexil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-5-pirimidinil}ureaCCF: F_R 0,64 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,20-1,99 (m, 14 H), 2,61 (t, 2 H), 3,00 (m, 1 H), 4,07 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,49-8,50 (m, 1 H), 8,60 (s, 2 H), 8,74 (s, 2 H), 9,33 (s, 1 H).Ejemplo 84-31: 1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-5-il]-3-(4-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}fenil)ureaCCF: F_R 0,56 (Hexano : Acetato de etilo = 4 : 6);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 1,78-1,98 (m, 4 H), 2,06(c, 2 H), 2,59 (t, 2 H), 2,85-2,95 (m, 4 H), 4,05 (t, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 6,94-7,02 (m, 4 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 7,29-7,38 (m, 2 H), 7,41 (d, 2 H), 7,58 δ (d, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H).Ejemplo 84-32: 1-[3-(2-metil-2-propanil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-3-piridinil)ureaCCF: F_R 0,59 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 1,82-1,95 (m, 4 H), 2,60 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,10 (dd, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 7,51 (dd, 4 H), 7,62 (dd, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H).

Ejemplo 84-33: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

CCF: F_R 0,65 (Acetato de etilo);

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-1,95 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,53-7,67 (m, 4 H), 7,88 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

Ejemplo 84-34: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,27 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);

10 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-1,98 (m, 4 H), 2,60 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 7,02 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,48-7,50 (m, 4 H), 7,63 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 8,09-8,11 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,72 (d, 2 H), 9,23 (s, 1 H).

Ejemplo 84-35: 1-(6-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,51 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,81-2,00 (m, 4 H), 2,60 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 7,01 (d, 1 H), 7,10 (d, 2 H), 7,40-7,50 (m, 2 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,87-7,90 (m, 2 H), 7,97 (dd, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,63-8,67 (m, 2 H), 9,21 (s, 1 H).

Ejemplo 84-36: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-3-il]urea

CCF: F_R 0,19 (Acetato de etilo);

30 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-1,98 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,67 (m, 4 H), 7,91 (s, 1 H), 8,65 (s a, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,76 (m, 4 H), 9,35 (s a, 1 H).

Ejemplo 84-37: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,53 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);

35 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-2,00 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,47-7,58 (m, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,82-7,91 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,64-8,68 (m, 4 H), 9,24 (s, 1 H).

Ejemplo 84-38: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]urea

CCF: F_R 0,16 (Acetato de etilo);

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-1,94 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,57 (dd, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,61 (s a, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,71 (dd, 1 H), 8,76 (d, 2 H), 8,85 (d, 1 H), 9,35 (s a, 1 H).

Ejemplo 84-39: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

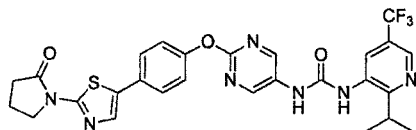
CCF: F_R 0,32 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);

50 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-1,98 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,46-7,56 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,72 (d, 2 H), 9,23 (s, 1 H).

Ejemplo 84-40: 1-[2-(6-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,66 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);

60 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,75-2,00 (m, 4 H), 2,55 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,41-7,52 (m, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,75-7,78 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,27 (s, 1 H).

Ejemplo 84-41: 1-[2-isopropil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

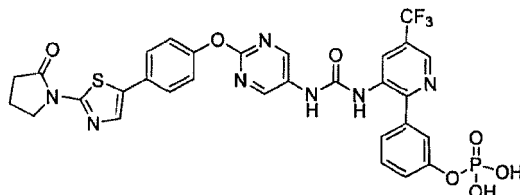
5 CCF: F_R 0,59 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,23 (d, 6 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,30-3,45 (m, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,68 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,52-8,56 (m, 1 H), 8,63 (d, 2 H), 8,74 (s, 2 H), 9,34 (s, 1 H).

10 Ejemplo 84-42: 1-[2-isopropil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

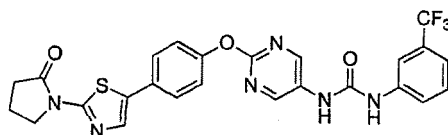
15 CCF: F_R 0,40 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,24 (d, 6 H), 1,83-1,98 (m, 4 H), 2,61 (t, 2 H), 3,34 (m, 1 H), 4,07 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 9,43 (s, 1 H).

Ejemplo 85

20 El procedimiento similar al del Ejemplo 9 se realizó con los derivados de amina correspondientes en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y derivados de carbamato correspondiente en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8 para proporcionar los compuestos presentes que tenían los siguientes datos físicos. Como alternativa, el procedimiento similar al del Ejemplo 21 se realizó con los correspondientes derivados de 5-bromotiazol en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18 y los correspondientes derivados de éster de boronato en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 20 para proporcionar los compuestos presentes que tenían los siguientes datos físicos.

Ejemplo 85-1: dihidrógeno fosfato de 3-[3-[(2{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-pirimidinil]carbamoil]amino}-5-(trifluorometil)-2-piridinil]fenilo

30 CCF: F_R 0,23 (Acetato de etilo : Ácido acético : Agua = 6 : 1 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,11-2,21 (m, 2 H), 2,61-2,67 (m, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 7,41-7,57 (m, 3 H), 7,64-7,70 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 8,72-8,78 (m, 2 H), 9,45 (s, 1 H).

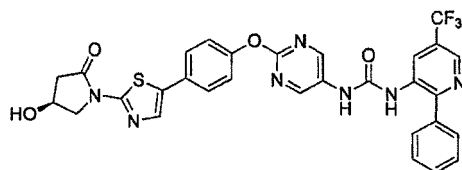
Ejemplo 85-2: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

40 CCF: F_R 0,26 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,11-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 8,98 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).

45 Ejemplo 85-3: 1-[6-({6-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]-3-piridinil}oxi)-3-piridinil]-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

50 CCF: F_R 0,66 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,13-2,27 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7,53-7,67 (m, 6 H), 7,98 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H).

Ejemplo 85-4: 1-[2-(4-(2-[(4S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il)fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[2-fenil5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea



5 CCF: Fr 0,20 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,38-2,50 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 4,14 (dd, 1 H), 4,45-4,53 (m, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,49-7,60 (m, 3 H), 7,63-7,70 (m, 4 H), 7,89 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,71-8,78 (m, 2 H), 9,47 (s, 1 H).

10 Ejemplo 85-5: 1-(2-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

15 CCF: Fr 0,50 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,09 (t, 2 H), 7,40-7,67 (m, 7 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,72 (d, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 9,47 (s, 1 H).

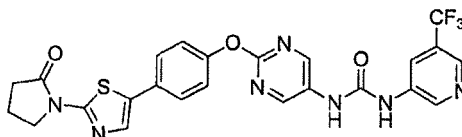
20 Ejemplo 85-6: 1-(2-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

20 CCF: Fr 0,43 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,09 (t, 2 H), 7,37-7,51 (m, 5 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,90 (dt, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,67 (dd, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

25 Ejemplo 85-7: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

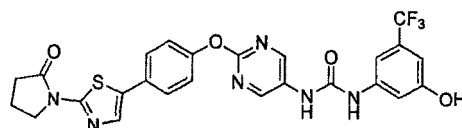
30 CCF: Fr 0,36 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,68 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,77 (s, 2 H), 8,87 (s, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 9,78 (s, 1 H).

Ejemplo 85-8: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea
 CCF: Fr 0,54 (hexano:acetato de etilo = 1 : 2);



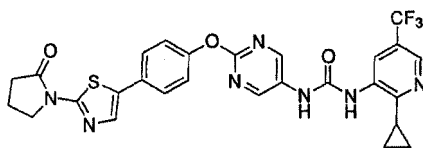
35 CCF: Fr 0,54 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,68 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 8,82 (d, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H).

40 Ejemplo 85-9: 1-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-5-pirimidinil)urea



45 CCF: Fr 0,79 (Acetato de etilo : Metanol = 10 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (quint, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,16-7,31 (m, 4 H), 7,62-7,71 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,89 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 10,1 (s, 1 H).

Ejemplo 85-10: 1-[2-ciclopropil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

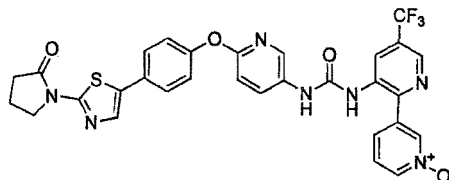


5 CCF: F_R 0,43 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,08 (t, 4 H), 2,12-2,23 (m, 2 H), 2,27-2,30 (m, 1 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,68 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,48 (d, 2 H), 8,74 (s, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H).

10 Ejemplo 85-11: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[4-(trifluorometil)-2-piridinil]urea

CCF: F_R 0,42 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,11-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,78 (s, 2 H), 9,90 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

15 Ejemplo 85-12: 1-[2-(1-oxido-3-piridinil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea



20 CCF: F_R 0,32 (Acetato de etilo : Metanol : amoníaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,10-2,20 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,05 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,57-7,66 (m, 4 H), 7,87 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,35-8,37 (m, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H).

25 Ejemplo 85-13: 1-[2-(1-oxido-3-piridinil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

30 CCF: F_R 0,18 (Acetato de etilo : Metanol : amoníaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,10-2,25 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,57-7,60 (m, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,34-8,37 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 8,77-8,78 (m, 2 H), 9,34 (s, 1 H).

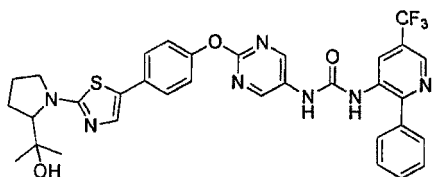
Ejemplo 85-14: 1-(6-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

35 CCF: F_R 0,50 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,11-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,53-7,60 (m, 3 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,70 (dd, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,02-8,08 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H).

40 Ejemplo 85-15: 1-(6-{2-fluoro-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

45 CCF: F_R 0,46 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,11-2,22 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,10 (d, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,48 (s, 2 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,88 (dt, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 8,02 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 9,15 (s, 1 H).

Ejemplo 85-16: 1-[2-(4-{2-[2-(2-hidroxi-2-propanil)-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

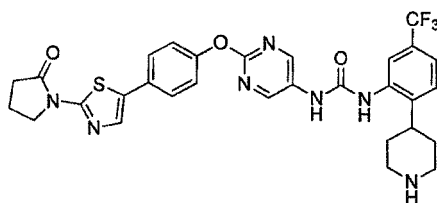


5
CCF: F_R 0,35 (Cloroformo : Metanol = 19 : 1);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,94 (s, 6 H), 1,56-1,72 (m, 1 H), 1,83-2,16 (m, 3 H), 3,35-3,54 (m, 2 H), 3,65 (t, 1 H), 7,09-7,15 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,35-7,50 (m, 5 H), 7,58-7,64 (m, 3 H), 8,61-8,68 (m, 4 H), 8,86 (d, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

10 Ejemplo 85-17: 1-[2-(2-metil-4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

15 CCF: F_R 0,47 (Acetato de etilo);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,22 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,44-7,52 (m, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,29 (s, 1 H).

20 Ejemplo 85-18: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea



25 CCF: F_R 0,19 (Acetato de etilo : Metanol : amoniaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,40-1,70 (m, 4 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 2,61-2,75 (m, 4 H), 2,85-3,10 (m, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,39-7,48 (m, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 9,40 (s, 1 H).

30 Ejemplo 85-19: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

35 CCF: F_R 0,29 (Acetato de etilo : Metanol : amoniaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,14-2,20 (m, 4 H), 2,64 (t, 2 H), 2,94-2,99 (m, 2 H), 3,38 (s, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,25-7,40 (m, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,60 (s, 1 H).

40 Ejemplo 85-20: 1-(4-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

40 CCF: F_R 0,51 (Acetato de etilo);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,23 (m, 5 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,52-7,57 (m, 3 H), 7,66 (d, 3 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H).

45 Ejemplo 85-21: 1-(4-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

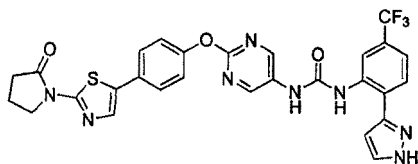
50 CCF: F_R 0,46 (Acetato de etilo);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,24 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,49 (s, 2 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,64 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,90 (dd, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,30 (d, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,67 (d, 2 H).

Ejemplo 85-22: 1-[2-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

- 5 CCF: F_R 0,21 (Acetato de etilo : Metanol : amoniaco acuoso = 9 : 1 : 0,5);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,60-1,80 (m, 4 H), 1,98-2,20 (m, 7 H), 2,60-2,90 (m, 5 H), 4,05 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 9,28 (s, 1 H).

Ejemplo 85-23: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

10



- 15 CCF: F_R 0,19 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,23-2,32 (m, 2 H), 2,71 (s, 2 H), 4,18 (t, 2 H), 5,95 (d, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 7,26 (s, 2 H), 7,40 (d, 2 H), 7,52-7,60 (m, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 8,55 (s, 2 H), 8,85 (s, 1 H), 9,29 (d, 1 H).

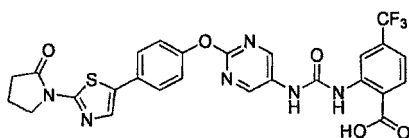
Ejemplo 85-24: 1-(2-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 20 CCF: F_R 0,35 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,13-2,22 (m, 5 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 7,10 (d, 2 H), 7,49 (s, 2 H), 7,57 (dd, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,89-7,93 (m, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,66-8,68 (m, 2 H).

Ejemplo 85-25: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)ciclohexil]urea

- 25 CCF: F_R 0,41 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,08-2,05 (m, 9 H), 2,16 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 6,43 (d, 1 H), 7,19 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,62 (s, 2 H).

30

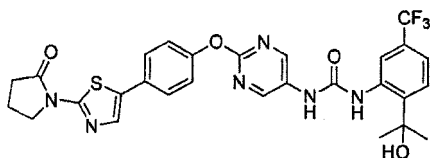
Ejemplo 85-26: ácido 2-[[2-(4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]carbamoil]amino]-4-(trifluorometil)benzoico

35

- CCF: F_R 0,48 (Acetato de etilo : Metanol : Ácido acético = 9 : 1 : 0,1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 8,80 (s, 1 H), 10,3 (s, 1 H), 10,7 (s, 1 H), 14,1 (s, 1 H).

Ejemplo 85-27: 1-[2-(2-hidroxi-2-propanil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

40



- 45 CCF: F_R 0,54 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,57 (s, 6 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,29 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 9,88 (s, 1 H), 10,0 (s, 1 H).

Ejemplo 85-28: 1-(2-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

50

- CCF: F_R 0,70 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,25 (m, 5 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,55-7,71 (m, 7

H), 7,87 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H).

Ejemplo 85-29: 1-[2-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

5 CCF: F_R 0,34 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,54 (s, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 9,42 (s, 1 H).

10 Ejemplo 85-30: 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

15 CCF: F_R 0,54 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,22 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,62-7,72 (m, 3 H), 7,90 (s, 1 H), 8,14 (s, 2 H), 8,72 (s, 2 H), 9,20 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H).

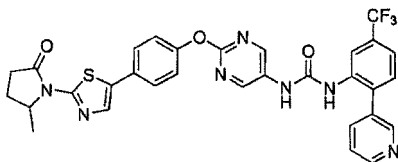
Ejemplo 85-31: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)ciclohexil]urea

20 CCF: F_R 0,62 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,34-1,87 (m, 8 H), 2,10-2,25 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,85-4,00 (m, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 6,22 (d, 1 H), 7,11-7,20 (m, 3 H), 7,22-7,34 (m, 4 H), 7,64 (d, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,51 (s, 2 H).

Ejemplo 85-32: 1-(2-{4-[2-(2-metil-5-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

25 CCF: F_R 0,54 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,41 (d, 3 H), 1,77-1,88 (m, 1 H), 2,29-2,58 (m, 2 H), 2,81-2,90 (m, 1 H), 4,60-4,71 (m, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,52-7,60 (m, 3 H), 7,63-7,70 (m, 4 H), 7,90 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,71-8,78 (m, 2 H), 9,47 (s, 1 H).

30 Ejemplo 85-33: 1-(2-{4-[2-(2-metil-5-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea



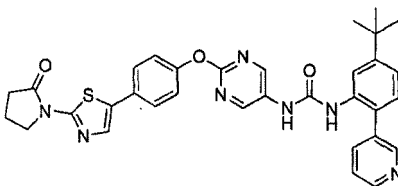
35 CCF: F_R 0,14 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,42 (d, 3 H), 1,76-1,91 (m, 1 H), 2,32-2,58 (m, 2 H), 2,78-2,93 (m, 1 H), 4,60-4,70 (m, 1 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,47-7,58 (m, 3 H), 7,64-7,69 (m, 2 H), 7,86-7,92 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,62-8,72 (m, 4 H), 9,25 (s, 1 H).

40 Ejemplo 85-34: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)ciclohexil]urea

45 CCF: F_R 0,74 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,38-2,21 (m, 8 H), 2,11-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,92-4,03 (m, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 6,34 (d, 1 H), 7,17 (d, 2 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,58-7,70 (m, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 8,37 (dd, 1 H), 8,45 (s, 2 H), 8,50 (s, 2 H).

Ejemplo 85-35: 1-[5-(2-metil-2-propanil)-2-(3-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

50 CCF: F_R 0,27 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,31 (s, 9 H), 2,11-2,21 (m, 2 H), 2,66 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,19-7,28 (m, 4 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,79-7,85 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,56-8,60 (m, 4 H), 9,03 (s, 1 H).



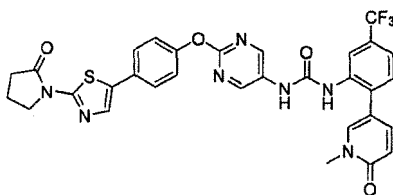
Ejemplo 85-36: 1-(5-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

- 5 CCF: F_R 0,61 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,10-2,28 (m, 5 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,07 (d, 2 H), 7,54-7,66 (m, 7 H), 7,85-7,93 (m, 3 H), 8,27 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H).

Ejemplo 85-37: 1-(5-metil-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

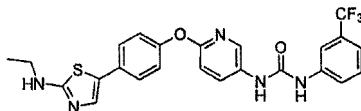
- 10 CCF: F_R 0,56 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,10-2,27 (m, 5 H), 2,63 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,06 (d, 2 H), 7,47-7,62 (m, 5 H), 7,84-7,93 (m, 4 H), 8,07 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,63-8,68 (m, 2 H), 9,11 (s, 1 H).

15 Ejemplo 85-38: 1-[2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



- 20 CCF: F_R 0,65 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,10-2,21 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 6,53 (d, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,67 (dd, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 9,31 (s, 1 H).

25 Ejemplo 85-39: 1-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

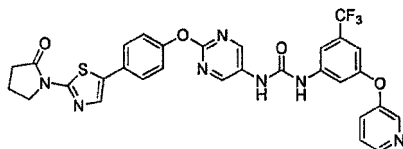


- 30 CCF: F_R 0,75 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3 H), 3,20-3,32 (m, 2 H), 6,99-7,06 (m, 3 H), 7,30 (d, 1 H), 7,39-7,59 (m, 5 H), 7,69 (t, 1 H), 7,97-8,01 (m, 2 H), 8,18 (d, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H).

Ejemplo 85-40: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

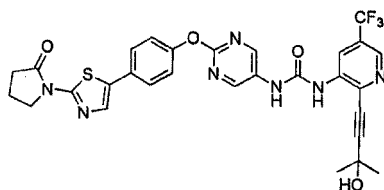
- 35 CCF: F_R 0,48 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,17 (t, 3 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,42-7,55 (m, 4 H), 7,62 (d, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 9,03 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H).

40 Ejemplo 85-41: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(3-piridiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil]urea



- 45 CCF: F_R 0,44 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,11-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,56 (dt, 1 H), 7,64-7,70 (m, 3 H), 7,90 (s, 1 H), 8,42-8,50 (m, 2 H), 8,68 (s, 2 H), 8,98 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H).

Ejemplo 85-42: 1-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

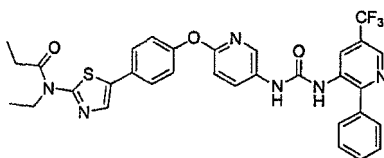


5 CCF: FR 0,45 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,55 (s, 6 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,67 (dd, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 9,89 (s, 1 H).

10 Ejemplo 85-43: 1-[2-(2-hidroxi-2-propanil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

15 CCF: FR 0,54 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,58 (s, 6 H), 2,11-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,68 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 8,78 (d, 1 H), 10,0 (s, 1 H), 10,2 (s, 1 H).

Ejemplo 85-44: N-etil-N-[5-(4-{[5-{[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]carbamoil}amino]-2-piridinil]oxi}fenil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida

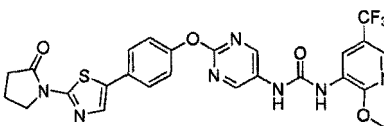


20 CCF: FR 0,29 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 1,28 (t, 3 H), 2,75 (c, 2 H), 4,19 (c, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 7,53-7,67 (m, 7 H), 7,86 (s, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

25 Ejemplo 85-45: 1-[2-(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

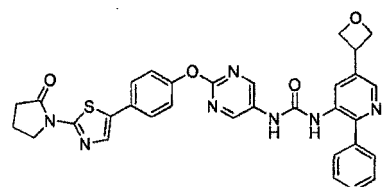
30 CCF: FR 0,23 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,22 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,46 (d, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,48 (dd, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 9,33 (s, 1 H), 11,9 (s, 1 H).

35 Ejemplo 85-46: 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



40 CCF: FR 0,56 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,21 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 4,06 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,67 (dd, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,84 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H).

Ejemplo 85-47: 1-[5-(3-oxetanil)-2-fenil-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

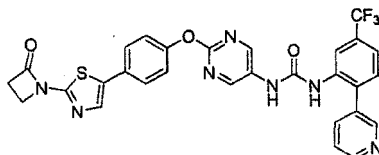


45

CCF: F_R 0,35 (Acetato de etilo);

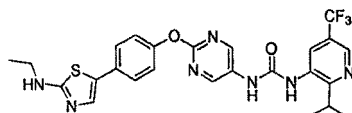
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,13-2,24 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 4,33 (m, 1 H), 4,65 (t, 2 H), 4,98 (dd, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,44-7,53 (m, 3 H), 7,60 (dd, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,39 (d, 2 H), 8,66 (s, 2 H), 9,31 (s, 1 H).

5 Ejemplo 85-48: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-azetidini)]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea



10 CCF: F_R 0,24 (Cloroformo : Metanol = 19 : 1);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,24-3,27 (m, 2 H), 3,87 (t, 2 H), 7,20-7,25 (m, 2 H), 7,47-7,58 (m, 3 H), 7,63-7,69 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,89 (dt, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,62-8,68 (m, 4 H), 9,24 (s, 1 H).

15 Ejemplo 85-49: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-isopropil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea



20 CCF: F_R 0,25 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,14-1,25 (m, 9 H), 3,20-3,40 (m, 3 H), 7,14 (d, 2 H), 7,43-7,46 (m, 3 H), 7,72 (t, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 9,33 (s, 1 H).

25 Ejemplo 85-50: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,56 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,01 (d, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,02 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H).

30 Ejemplo 85-51: 1-[5-(3-oxetanil)-2-(3-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,52 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,09-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 4,25-4,34 (m, 1 H), 4,63 (t, 2 H), 4,97 (dd, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,27 (s, 2 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 7,88 (s, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,58 (s, 2 H), 8,62 (s, 2 H), 9,08 (s, 1 H).

40 Ejemplo 85-52: 1-(2-{3-metil-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,34 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

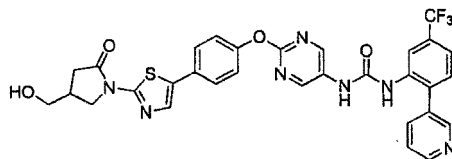
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,24 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,63 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 7,05 (dd, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,55-7,60 (m, 3 H), 7,89 (dd, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,67 (dd, 1 H), 9,24 (s, 1 H).

Ejemplo 85-53: 1-(2-{3-metil-4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,35 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,23 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,63 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 7,05 (dd, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,98 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).

Ejemplo 85-54: 1-[2-(4-{2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea



5 CCF: F_R 0,29 (Cloroformo : Metanol = 19 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,40-2,52 (m, 1 H), 2,59-2,81 (m, 2 H), 3,41-3,54 (m, 2 H), 3,85 (dd, 1 H), 4,08-4,14 (m, 1 H), 4,92 (t, 1 H), 7,18-7,25 (m, 2 H), 7,47-7,58 (m, 3 H), 7,63-7,69 (m, 2 H), 7,87-7,91 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,63-8,68 (m, 4H), 9,24 (s, 1 H).

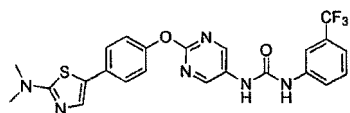
Ejemplo 85-55: 1-[2-({6-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]-3-piridinil}oxi)-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

15 CCF: F_R 0,43 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,16 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 9,01 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).

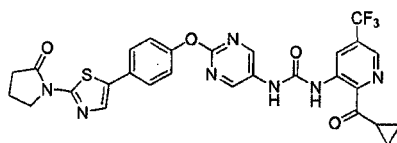
Ejemplo 85-56: 1-[2-({6-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]-3-piridinil}oxi)-5-pirimidinil]-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

20 CCF: F_R 0,36 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,16 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,46-7,60 (m, 3 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,87-7,93 (m, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,63-8,74 (m, 4 H), 9,26 (s, 1 H).

Ejemplo 85-57: 1-(2-[4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

25 
 CCF: F_R 0,44 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 3,07 (s, 6 H), 7,15 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,45-7,66 (m, 5 H), 7,96 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,95 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H).

Ejemplo 85-58: 1-[2-(ciclopropilcarbonil)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-[4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]urea

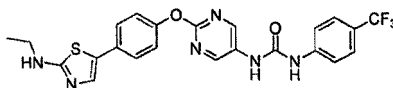


35 CCF: F_R 0,59 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (CDCl $_3$): δ 1,25 (d, 4 H), 2,30 (m, 2 H), 2,75 (t, 2 H), 3,74 (m, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 9,28 (s, 1 H), 11,5 (s, 1 H).

Ejemplo 85-59: 1-(2-[4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]urea

45 CCF: F_R 0,29 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,20-3,32 (m, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 7,41-7,48 (m, 3 H), 7,51-7,56 (m, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,87-7,90 (m, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,94 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

Ejemplo 85-60: 1-(2-[4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea



50 CCF: F_R 0,18 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,17 (t, 3 H), 3,21-3,34 (m, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,42-7,49 (m, 3 H), 7,60-7,75 (m, 5 H), 8,71

(s, 2 H), 9,12 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H).

Ejemplo 85-61: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

5 CCF: F_R 0,16 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,17 (t, 3 H), 3,21-3,31 (m, 2 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,22-7,28 (m, 1 H), 7,42-7,49 (m, 3 H), 7,59-7,66 (m, 1 H), 7,68-7,75 (m, 2 H), 8,70 (s, 2 H), 9,10 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H).

Ejemplo 85-62: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

10 CCF: F_R 0,16 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,17 (t, 3 H), 3,22-3,34 (m, 2 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,36-7,48 (m, 4 H), 7,67-7,76 (m, 2 H), 8,55 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,83 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H).

Ejemplo 85-63: 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

15 CCF: F_R 0,18 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,17 (t, 3 H), 3,20-3,34 (m, 2 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,42-7,48 (m, 3 H), 7,65-7,76 (m, 2 H), 7,86-7,90 (m, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,80 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H).

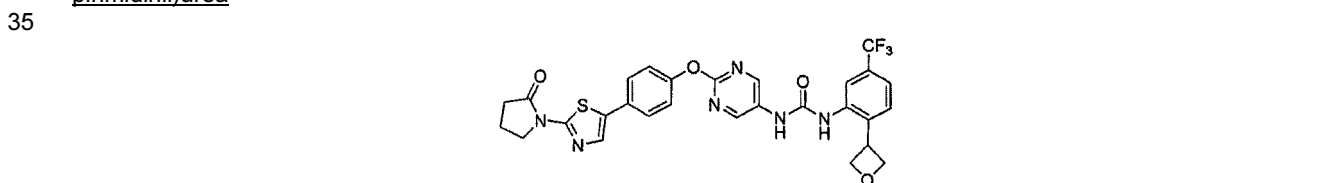
Ejemplo 85-64: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

20 CCF: F_R 0,24 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3 H), 3,20-3,34 (m, 2 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,32-7,48 (m, 5 H), 7,72 (t, 1 H), 8,33-8,40 (m, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 9,03 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H).

Ejemplo 85-65: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

30 CCF: F_R 0,24 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3 H), 3,20-3,34 (m, 2 H), 7,11-7,18 (m, 2 H), 7,34-7,54 (m, 5 H), 7,72 (t, 1 H), 8,50-8,55 (m, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,14 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H).

Ejemplo 85-66: 1-[2-(3-oxetanil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea



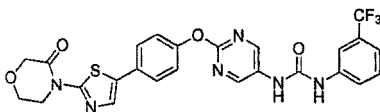
40 CCF: F_R 0,64 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,10-2,20 (m, 2 H), 2,49-2,64 (m, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 4,40-4,60 (m, 1 H), 4,64 (t, 2 H), 4,96 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,65-7,72 (m, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H).

Ejemplo 85-67: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

45 CCF: F_R 0,34 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,16 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,73 (t, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,75 (d, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,57-8,61 (m, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 9,70 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H).

Ejemplo 85-68: 1-[5-fluoro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

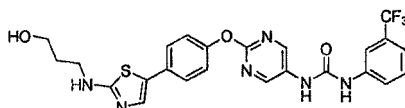
55 CCF: F_R 0,33 (Acetato de etilo);
 RMN- 1H (DMSO- d_6): δ 2,17 (t, 2 H), 2,62-2,68 (m, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 6,99-7,38 (m, 6 H), 7,67 (d, 2 H), 7,75-7,90 (m, 2 H), 7,99-8,10 (m, 2 H), 8,65 (s, 2 H), 9,43 (s, 1 H).

Ejemplo 85-69: 1-(2-{4-[2-(3-oxo-4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 5 CCF: F_R 0,68 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO- d_6): δ 4,04-4,14 (m, 4 H), 4,41 (s, 2 H), 7,21-7,27 (m, 2 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,58-7,64 (m, 1 H), 7,66-7,72 (m, 2 H), 7,94-7,98 (m, 2 H), 8,71 (s, 2 H), 9,06 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H).

Ejemplo 85-70: 1-[2-(4-{2-[(3-hidroxi)propil]amino}-1,3-tiazol-5-il)fenoxi}-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

10



- 15 CCF: F_R 0,51 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO- d_6): δ 1,91 (m, 2 H), 3,34 (t, 2 H), 4,17 (t, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,95 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 85-71: 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

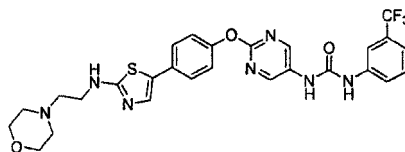
- 20 CCF: F_R 0,68 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO- d_6): δ 0,91 (m, 3 H), 1,58 (m, 2 H), 3,19 (c, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,41-7,57 (m, 4 H), 7,61 (d, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 85-72: 1-[2-(4-{2-[(2-hidroxi)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)fenoxi}-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 25 CCF: F_R 0,35 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO- d_6): δ 3,28-3,38 (m, 2 H), 3,55 (c, 2 H), 4,76 (t, 1 H), 7,14 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,41-7,56 (m, 4 H), 7,61 (d, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,95 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H).

Ejemplo 85-73: 1-(2-{4-[2-(butilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 30 CCF: F_R 0,80 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO- d_6): δ 0,90 (t, 3 H), 1,36 (m, 2 H), 1,54 (m, 2 H), 3,24 (c, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,41-7,57 (m, 4 H), 7,60 (d, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 85-74: 1-[2-(4-{2-[(2-(4-morfolinil)etil]amino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 40 CCF: F_R 0,57 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);
 RMN-¹H (DMSO- d_6): δ 2,49 (m, 6 H), 3,39 (c, 2 H), 3,57 (t, 4 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,40-7,55 (m, 4 H), 7,58-7,73 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 85-75: 1-[2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

- 45 CCF: F_R 0,38 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO- d_6): δ 2,16 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,46-7,55 (m, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 9,43 (s, 1 H).

Ejemplo 85-76: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 50 CCF: F_R 0,54 (Acetato de etilo);
 55 RMN-¹H (DMSO- d_6): δ 2,16 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,58-7,78 (m, 4 H), 7,89 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,64-8,75 (m, 4 H), 9,64 (s, 1 H).

Ejemplo 85-77: 1-[2-(4-{2-[3-(2-hidroxi-2-propanil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,51 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

5 RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,29 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,99-2,14 (m, 1 H), 2,33-2,46 (m, 1 H), 2,93 (t, 1 H), 3,85-4,02 (m, 2 H), 4,21-4,33 (m, 1 H), 7,14-7,25 (m, 3 H), 7,36-7,47 (m, 3 H), 7,51-7,63 (m, 3 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 8,21-8,26 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,57 (s, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

Ejemplo 85-78: 1-[2-(4-{2-[3-(2-hidroxi-2-propanil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,17 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);

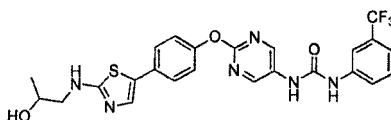
15 RMN-¹H (CDCl₃ + CD₃OD): δ 1,26 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,95-2,13 (m, 1 H), 2,30-2,42 (m, 1 H), 2,89 (t, 1 H), 3,87-3,97 (m, 1 H), 4,15-4,25 (m, 1 H), 7,14-7,27 (m, 3 H), 7,37 (t, 1 H), 7,52-7,66 (m, 5 H), 8,64 (s, 2 H).

Ejemplo 85-79: 1-[2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,45 (Acetato de etilo);

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3 H), 2,16 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 7,20-7,29 (m, 3 H), 7,46-7,57 (m, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 9,48 (s, 1 H).

Ejemplo 85-80: 1-[2-(4-{2-[(2-hidroxi-2-propanil)amino]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

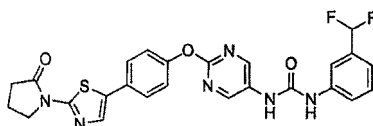
25

CCF: F_R 0,54 (Acetato de etilo);

30 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,08 (d, 3 H), 3,18 (t, 2 H), 3,81 (m, 1 H), 4,78 (d, 1 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,98 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).

Ejemplo 85-81: 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

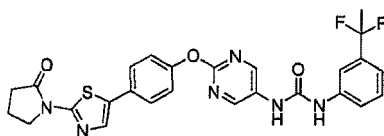
35

CCF: F_R 0,30 (Acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,12-2,21 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,81-7,24 (m, 4 H), 7,41 (t, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,64-7,69 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,90 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H).

Ejemplo 85-82: 1-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

40

CCF: F_R 0,30 (Acetato de etilo);

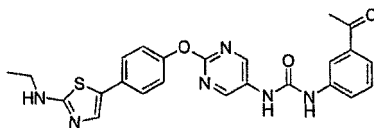
45 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,93 (t, 3 H), 2,11-2,21 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,38 (t, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,89 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H).

Ejemplo 85-83: 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

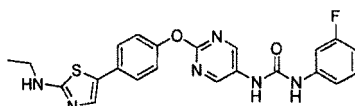
50

CCF: F_R 0,56 (Acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,17 (t, 3 H), 3,21-3,27 (m, 2 H), 6,81-7,18 (m, 4 H), 7,39-7,53 (m, 5 H), 7,72 (t, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,89 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H).

Ejemplo 85-84: 1-(3-acetilfenil)-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

- 5 CCF: F_R 0,52 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,18 (t, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 3,22-3,30 (m, 2 H), 7,13-7,17 (m, 2 H), 7,42-7,47 (m, 4 H), 7,59-7,63 (m, 1 H), 7,74-7,68 (m, 2 H), 8,03 (t, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,89 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H).

Ejemplo 85-85: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(3-fluorofenil)urea

- 10
 CCF: F_R 0,32 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,21-3,32 (m, 2 H), 6,79 (td, 1 H), 7,11-7,17 (m, 3 H), 7,26-7,34 (m, 1 H), 7,42-7,49 (m, 4 H), 7,72 (t, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,90 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H).

Ejemplo 85-86: 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

- 20 CCF: F_R 0,29 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,20-3,32 (m, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,41-7,48 (m, 3 H), 7,59-7,74 (m, 3 H), 8,04-8,08 (m, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 9,03 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H).

Ejemplo 85-87: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 25 CCF: F_R 0,29 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,20-3,32 (m, 2 H), 7,10-7,18 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 7,36-7,48 (m, 4 H), 7,68-7,76 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H), 10,4 (s, 1 H).

Ejemplo 85-88: 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

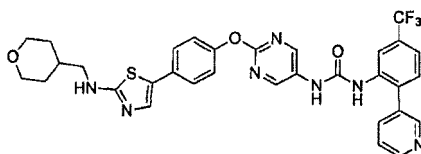
- 30 CCF: F_R 0,32 (Cloroformo : Metanol = 10 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,17 (t, 3 H), 3,20-3,33 (m, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,38-7,49 (m, 4 H), 7,67-7,76 (m, 1 H), 7,84 (s, 2 H), 8,70 (s, 2 H), 9,35 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H).

Ejemplo 85-89: 1-[2-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-({6-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]-3-piridinil}oxi)-5-pirimidinil]urea

- 40 CCF: F_R 0,44 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,15 (quint, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,46-7,56 (m, 3 H), 7,72-7,77 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,43-8,47 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 9,44 (s, 1 H).

Ejemplo 85-90: 1-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 45 CCF: F_R 0,30 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,08 (s, 6 H), 7,14 (d, 2 H), 7,46-7,60 (m, 6 H), 7,87-7,93 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,61-8,74 (m, 4 H), 9,34 (s, 1 H).

Ejemplo 85-91: 1-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(4-{2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

- 55 CCF: F_R 0,30 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,14-1,23 (m, 2 H), 1,62 (d, 2 H), 1,84 (m, 1 H), 3,13 (t, 2 H), 3,21-3,30 (m, 2 H), 3,85 (dd,

2 H), 7,12 (d, 2 H), 7,38-7,60 (m, 6 H), 7,82 (t, 1 H), 7,86-7,92 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,60-8,70 (m, 4 H), 9,21 (s, 1 H).

Ejemplo 85-92: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,60 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,24 (c, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 7,39-7,56 (m, 6 H), 7,72 (s a, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 10,0 (s a, 1 H).

Ejemplo 85-93: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,40 (Acetato de etilo);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,30 (m, 2 H), 2,74 (t, 2 H), 4,20 (t, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,59-7,77 (m, 5 H), 7,91 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,80 (s, 2 H), 9,42 (s, 1 H).

Ejemplo 85-94: 1-(6-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,28 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,06 (s, 6 H), 6,99-7,08 (m, 3 H), 7,30 (d, 1 H), 7,44-7,64 (m, 5 H), 7,97-8,01 (m, 2 H), 8,18 (d, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H).

Ejemplo 85-95: 1-(2-{4-[2-(dietilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,22 (Cloroformo : Metanol = 19 : 1);

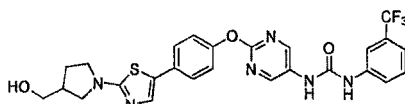
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,18 (t, 6 H), 3,47 (c, 4 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,45-7,54 (m, 4 H), 7,59-7,64 (m, 1 H), 7,95-7,99 (m, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).

Ejemplo 85-96: 1-(6-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,61 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,06 (s, 6 H), 6,98 (d, 1 H), 7,02-7,06 (m, 2 H), 7,42-7,48 (m, 4 H), 7,51 (s, 1 H), 7,53-7,58 (m, 1 H), 7,86-7,90 (m, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 8,06-8,07 (m, 2 H), 8,41 (s, 1 H), 8,63-8,68 (m, 2 H), 9,15 (s, 1 H).

Ejemplo 85-97: 1-[2-(4-{2-[3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea



CCF: F_R 0,31 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,48 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 2,11 (s a, 1 H), 3,32-3,50 (m, 3 H), 3,58-3,79 (m, 2 H), 4,03 (dd, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,50 (t, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 9,43 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H).

Ejemplo 85-98: 1-(2-{4-[2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,51 (Acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,84 (d, 3 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,50-7,67 (m, 3 H), 7,97 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).

Ejemplo 85-99: 1-(2-{4-[2-(isopropilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,69 (Acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,18 (d, 6 H), 3,80 (m, 1 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,51 (t, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

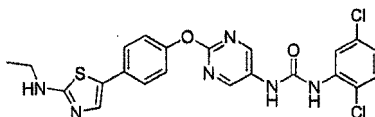
Ejemplo 85-100: 1-(2-{4-[2-(isobutilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,75 (Acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,90 (d, 6 H), 1,88 (m, 1 H), 3,06 (t, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,51 (t, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

Ejemplo 85-101: 1-(3-clorofenil)-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,80 (Acetato de etilo);

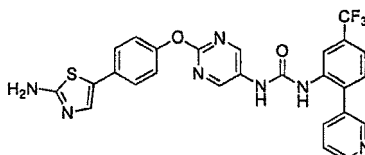
5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,17 (t, 3 H), 3,21-3,34 (m, 2 H), 7,00-7,07 (m, 1 H), 7,11-7,17 (m, 2 H), 7,27-7,33 (m, 2 H), 7,41-7,48 (m, 3 H), 7,65-7,75 (m, 2 H), 8,69 (s, 2 H), 9,05 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

Ejemplo 85-102: 1-(2,5-diclorofenil)-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

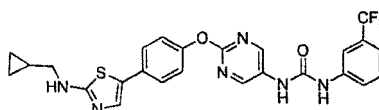
10 CCF: F_R 0,76 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,17 (t, 3 H), 3,21-3,34 (m, 2 H), 7,10-7,18 (m, 3 H), 7,42-7,52 (m, 4 H), 7,72 (t, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,69 (s, 1 H).

Ejemplo 85-103: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,30 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,07 (s, 6 H), 7,16 (d, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,77 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H).

Ejemplo 85-104: 1-[2-[4-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-5-pirimidinil]-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

25 CCF: F_R 0,66 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);
 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,10-7,14 (m, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,45-7,62 (m, 5 H), 7,93-7,97 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,60-8,63 (m, 4 H).

Ejemplo 85-105: 1-[2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

35 CCF: F_R 0,79 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,22 (c, 2 H), 0,46 (c, 2 H), 1,07 (m, 1 H), 3,13 (t, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,50 (t, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,84 (t, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,95 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 85-106: 1-(2-{4-[2-(ciclobutilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,79 (Acetato de etilo);

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,68 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 2,31 (m, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,50 (t, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 85-107: 1-(2-{4-[2-(ciclopentilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,79 (Acetato de etilo);

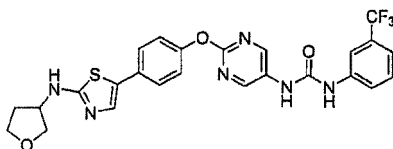
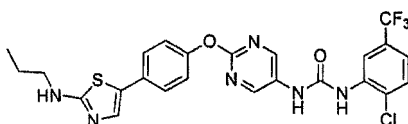
50 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,52 (m, 4 H), 1,67 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 3,94 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,50 (t, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,95 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 85-108: 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)ureaCCF: F_R 0,48 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);

55 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,06 (s, 6 H), 7,03 (s, 1 H), 7,05-7,10 (m, 2 H), 7,45-7,49 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H).

Ejemplo 85-109: 1-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,60 (Acetato de etilo);5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 7,00-7,07 (m, 3 H), 7,36-7,39 (m, 5 H), 7,66-7,76 (m, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H).Ejemplo 85-110: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)ureaCCF: F_R 0,62 (Acetato de etilo);10 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,21-3,27 (m, 2 H), 7,01-7,08 (m, 3 H), 7,36-7,45 (m, 4 H), 7,68-7,73 (m, 2 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H).Ejemplo 85-111: 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)ureaCCF: F_R 0,64 (Acetato de etilo);15 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,21-3,27 (m, 2 H), 7,02-7,08 (m, 3 H), 7,40-7,44 (m, 3 H), 7,66-7,71 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H).Ejemplo 85-112: 1-(2-{4-[2-(tetrahidro-3-furanilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

20

CCF: F_R 0,22 (Cloroformo : Metanol = 9 : 1);25 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,79-1,90 (m, 1 H), 2,11-2,24 (m, 1 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,67-3,86 (m, 3 H), 4,21-4,31 (m, 1 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,43-7,54 (m, 4 H), 7,58-7,64 (m, 1 H), 7,95-8,01 (m, 2 H), 8,70 (s, 2 H), 8,98 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).Ejemplo 85-113: 1-(2-{4-[2-(3-oxetanilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea30 CCF: F_R 0,17 (Cloroformo : Metanol = 9 : 1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,36-3,56 (m, 2 H), 3,70 (dd, 1 H), 3,91 (t, 1 H), 4,34-4,45 (m, 1 H), 4,78 (t, 1 H), 7,13-7,19 (m, 2 H), 7,30-7,38 (m, 3 H), 7,47-7,55 (m, 2 H), 7,58-7,64 (m, 1 H), 7,95-8,00 (m, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,98 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).Ejemplo 85-114: 1-[6'-metil-5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-il]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,58 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,71 (dd, 1 H), 8,75 (s, 2 H), 9,35 (s, 1 H).Ejemplo 85-115: 1-(2-{4-[2-(dipropilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,80 (Acetato de etilo);45 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,89 (t, 6 H), 1,55-1,75 (m, 4 H), 3,25-3,50 (m, 4 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,46 (d, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,50 (t, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,95 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).Ejemplo 85-116: 1-[2-[4-(2-{[2-(3-oxetanil)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,33 (Acetato de etilo);50 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,92 (c, 2 H), 2,95-3,10 (m, 1 H), 3,19 (c, 2 H), 4,27 (t, 2 H), 4,64 (dd, 2 H), 7,14 (dd, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,51 (t, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).Ejemplo 85-117: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-5-pirimidinil)urea

CCF: F_R 0,56 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,23 (m, 2 H), 7,13-7,17 (m, 2 H), 7,38-7,48 (m, 4 H), 7,71-7,78 (m, 2 H), 8,56 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,77 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H).

5 Ejemplo 85-118: 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil]urea

CCF: F_R 0,73 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 7,13-7,17 (m, 2 H), 7,42-7,48 (m, 3 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H).

10

Ejemplo 85-119: 1-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil]urea

CCF: F_R 0,56 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,36 (d, 3 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 7,12-7,17 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 7,42-7,47 (m, 3 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,90 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H).

15

Ejemplo 85-120: 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,40 (Acetato de etilo : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 7,10-7,15 (m, 2 H), 7,41-7,57 (m, 6 H), 7,75 (t, 1 H), 7,87-7,91 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,62-8,68 (m, 4 H), 9,22 (s, 1 H).

20

Ejemplo 85-121: 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-3-piridinil}-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,10 (Acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,21 (m, 2 H), 6,96-7,04 (m, 3 H), 7,38-7,60 (m, 6 H), 7,73 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,37-8,50 (m, 2 H), 8,63-8,66 (m, 2 H), 9,46 (s, 1 H).

25

Ejemplo 85-122: 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-3-piridinil}-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,48 (Acetato de etilo);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,53-1,60 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,99-7,07 (m, 3 H), 7,28-7,57 (m, 6 H), 7,72-7,75 (m, 1 H), 7,98-8,01 (m, 2 H), 8,19 (d, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H).

30

Ejemplo 85-123: 1-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil}-3-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

CCF: F_R 0,43 (Diclorometano : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,17 (t, 3 H), 3,21-3,29 (m, 2 H), 7,12-7,17 (m, 2 H), 7,43-7,47 (m, 3 H), 7,72 (t, 1 H), 8,38 (t, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,82 (d, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H).

35

Ejemplo 85-124: 1-[2-(4-{2-[3-(2-hidroxi-2-propanil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil}3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea

CCF: F_R 0,28 (Cloroformo : Metanol = 19 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 2,20-2,29 (m, 2 H), 2,78 (t, 1 H), 3,84-3,94 (m, 1 H), 3,98-4,08 (m, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 7,20-7,26 (m, 2 H), 7,49-7,60 (m, 3 H), 7,64-7,70 (m, 4 H), 7,89 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,71-8,78 (m, 2 H), 9,47 (s, 1 H).

45

Ejemplo 85-125: 1-(6-{4-[2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-3-piridinil}-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,12 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,96-2,00 (m, 4 H), 3,38-3,42 (m, 4 H), 7,00-7,07 (m, 3 H), 7,29-7,60 (m, 6 H), 7,98-8,01 (m, 2 H), 8,19 (d, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H).

50

Ejemplo 85-126: 1-(6-{4-[2-(1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-3-piridinil}-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,46 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,55-1,65 (s, 6 H), 3,44 (s, 4 H), 7,00-7,08 (m, 3 H), 7,30 (d, 1 H), 7,45-7,60 (m, 5 H), 7,98-8,02 (m, 2 H), 8,19 (d, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H).

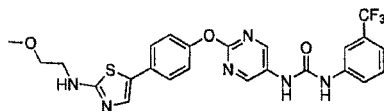
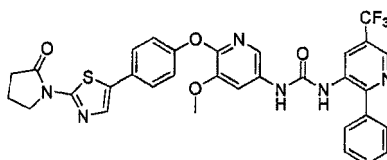
55

Ejemplo 85-127: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil]urea

CCF: F_R 0,48 (Diclorometano : Metanol = 9 : 1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, 3 H), 3,21-3,29 (m, 2 H), 7,15 (d, 2 H), 7,43-7,47 (m, 3 H), 7,72 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 8,88 (d, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H).

65

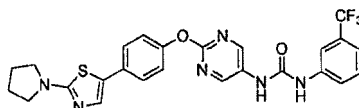
Ejemplo 85-128: 1-[2-(4-{2-[etil(metil)amino]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,32 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,15 (t, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,47-3,54 (m, 2 H), 7,13-7,17 (m, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,46-7,53 (m, 4 H), 7,61 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).Ejemplo 85-129: 1-[2-(4-{2-[(2-metoxietil)amino]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,58 (Diclorometano : Metanol = 9 : 1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,27 (s, 3 H), 3,41-3,51 (m, 4 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,41-7,59 (m, 4 H), 7,61 (d, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,95 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).Ejemplo 85-130: 1-[5-fluoro-2-(3-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]ureaCCF: F_R 0,34 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,01 (dt, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,80 (m, 3 H), 8,10 (s, 1 H), 8,55-8,68 (m, 4 H), 9,22 (s, 1 H).Ejemplo 85-131: 1-(3,5-difluorofenil)-3-(2-{4-[2-(etilamino)-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]ureaCCF: F_R 0,75 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,17 (t, 3 H), 3,22-3,30 (m, 2 H), 6,82 (dt, 1 H), 7,12-7,25 (m, 4 H), 7,42-7,47 (m, 3 H), 7,72 (t, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 9,01 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H).Ejemplo 85-132: 1-[6-(4-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-3-piridinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,49 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,27-0,32 (m, 2H), 0,46-0,51 (m, 2H), 1,03-1,16 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,35 (d, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,44-7,53 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).Ejemplo 85-133: 1-(5-metoxi-6-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-3-piridinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]ureaCCF: F_R 0,67 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,21 (m, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,04 (t, 2 H), 7,01-7,07 (m, 2 H), 7,51-7,68 (m, 8 H), 7,78 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,69-8,73 (m, 1 H), 8,78-8,83 (m, 1 H), 9,46 (s, 1 H).Ejemplo 85-134: 1-[2-(4-{2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,49 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,14-1,23 (m, 2 H), 1,62 (d, 2 H), 1,75-1,95 (m, 1 H), 3,14 (t, 2 H), 3,25 (dd, 2 H), 3,85 (dd, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,41-7,55 (m, 4 H), 7,61 (d, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,95 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).Ejemplo 85-135: 1-[2-(2-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]ureaCCF: F_R 0,34 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,21 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,35-7,43 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,59 (dd, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,28 (s, 1 H).

Ejemplo 85-136: 1-[2-(4-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil}ureaCCF: F_R 0,34 (Acetato de etilo);

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,07 (s, 3 H), 2,10-2,21 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,26 (s, 1 H).

Ejemplo 85-137: 1-(2-{4-[2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

10

CCF: F_R 0,50 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 1);

15 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,92-2,03 (m, 4 H), 3,36-3,48 (m, 4 H), 7,15 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,47-7,63 (m, 5 H), 7,97 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 9,00 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H).

Ejemplo 85-138: 1-(2-{4-[2-(1-piperidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,25 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 1);

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,52-1,67 (m, 6 H), 3,40-3,50 (m, 4 H), 7,16 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,47-7,62 (m, 5 H), 7,96 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 85-139: 1-(2-{4-[2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,14 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 1);

25 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,37-3,45 (m, 4 H), 3,67-3,76 (m, 4H), 7,18 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,51-7,65 (m, 5 H), 7,97 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

Ejemplo 85-140: 1-(5-fluoro-2,3'-bipiridin-3-il)-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-5-pirimidinil)urea

30

CCF: F_R 0,19 (Acetato de etilo);

35 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,20 (m, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 4,07 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 8,31 (dd, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,66-8,67 (m, 3 H), 8,76 (d, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

Ejemplo 85-141: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,64 (Acetato de etilo);

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,39-2,44 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,16 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,48-7,63 (m, 5 H), 7,97 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

Ejemplo 85-142: 1-[6-(4-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-3-piridinil)-3-[3',4'-dimetil-4-(trifluorometil)-2-bifenilil]ureaCCF: F_R 0,45 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 1);

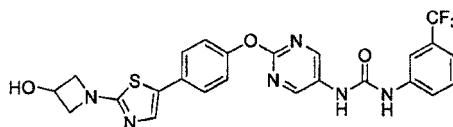
45 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,27-0,32 (m, 2 H), 0,46-0,52 (m, 2 H), 1,03-1,16 (m, 1 H), 2,29 (s, 6 H), 3,10 (s, 3 H), 3,35 (d, 2 H), 6,97-7,06 (m, 3 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,29-7,50 (m, 6 H), 7,88 (s, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H).

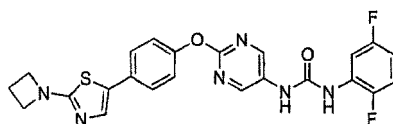
Ejemplo 85-143: 1-[2-(5-metil-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,35 (Acetato de etilo);

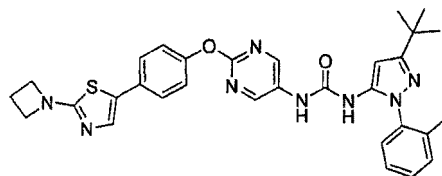
55 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,22 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,42-7,52 (m, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,42 (dd, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,27 (s, 1 H).

Ejemplo 85-144: 1-[6-(4-{2-[etil(metil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxil}-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,49 (Acetato de etilo);

60 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,15 (t, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,49 (c, 2 H), 7,01 (d, 1 H), 7,06 (d, 2 H), 7,29 (d, 1 H), 7,45-7,70 (m, 5 H), 7,97 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H).

Ejemplo 85-145: 1-[6-(4-{2-[(2-metoxietil)amino]-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,49 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,27 (s, 3 H), 3,40-3,50 (m, 4 H), 6,98 (d, 1 H), 7,04 (d, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,47 (t, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,97-8,05 (m, 2 H), 8,24 (d, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 10,3 (s, 1 H).Ejemplo 85-146: 1-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,62 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,07 (s, 6 H), 6,67 (t, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 7,45-7,55 (m, 4 H), 7,75 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 9,69 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H).Ejemplo 85-147: 1-(3,5-difluorofenil)-3-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,35 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,07 (s, 6H), 6,81 (tt, 1H), 7,12-7,24 (m, 4H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).Ejemplo 85-148: 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,27 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,07 (s, 6 H), 7,17 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H).Ejemplo 85-149: 1-[5-fluoro-2-(4-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,35 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,11-2,22 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,03 (tt, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,83-7,91 (m, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,66-8,72 (m, 2H), 9,23 (s, 1 H).Ejemplo 85-150: 1-(2-{4-[2-(3-hidroxi-1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,37 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 3,77-3,81 (m, 2 H), 4,21-4,25 (m, 2 H), 4,55-4,70 (m, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,48-7,62 (m, 4 H), 7,96 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).Ejemplo 85-151: 1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxil-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,44 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,22 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,05 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,68 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 8,49 (d, 1 H), 8,76 (s, 2 H), 8,93 (d, 1 H), 10,1 (s, 1 H), 12,0 (s, 1 H).Ejemplo 85-152: 1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-(trifluorometil)-2,2'-bipiridin-3-il]ureaCCF: F_R 0,18 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,20 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,61-7,69 (m, 3 H), 7,90 (s, 1 H), 8,08-8,14 (m, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,70-8,80 (m, 4 H), 9,12-9,17 (m, 1 H), 10,2 (s, 1 H), 12,8 (s, 1 H).Ejemplo 85-153: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2,6-difluorofenil)ureaCCF: F_R 0,69 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,36-2,58 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,16 (m, 4 H), 7,25-7,40 (m, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 9,16 (s, 1 H).

Ejemplo 85-154: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2,4-difluorofenil)ureaCCF: F_R 0,75 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,36-2,58 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,04 (dt, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 7,31 (dt, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,92-8,02 (m, 1 H), 8,70 (s, 3 H), 9,14 (s, 1 H).Ejemplo 85-155: 1-[5-fluoro-2-(2-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)ureaCCF: F_R 0,67 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,10-2,22 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 6,85-7,02 (m, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,45-7,50 (m, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,80-8,05 (m, 4 H), 8,11 (dd, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,71 (d, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 11,7 (s, 1 H).Ejemplo 85-156: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(3,5-difluorofenil)ureaCCF: F_R 0,73 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,39-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 6,81 (t, 1 H), 7,15-7,21 (m, 4 H), 7,48-7,54 (m, 3 H), 8,69 (s, 2 H), 9,02 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H).Ejemplo 85-157: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,69 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,37-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,16 (d, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 7,49-7,70 (m, 5 H), 8,70 (s, 2 H), 9,09 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H).Ejemplo 85-158: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,69 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,36-2,49 (m, 5 H), 4,03 (t, 4 H), 7,16 (d, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,48-7,54 (m, 4 H), 7,88 (s, 1 H), 8,69 (d, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H).Ejemplo 85-159: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,67 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,39-2,44 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,17 (d, 2 H), 7,47-7,54 (m, 3 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,41-8,43 (m, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 9,04 (s a, 1 H), 9,60 (s a, 1 H).Ejemplo 85-160: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2,5-difluorofenil)ureaCCF: F_R 0,60 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,42 (quin, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 6,79-6,90 (m, 1 H), 7,17 (d, 2 H), 7,29 (ddd, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,96 (ddd, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,95 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H).Ejemplo 85-161: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(3,4-difluorofenil)ureaCCF: F_R 0,50 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,42 (quin, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,10-7,20 (m, 3 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,63 (ddd, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 8,95-9,60 (s a, 2 H).Ejemplo 85-162: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2-fluorofenil)ureaCCF: F_R 0,62 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,42 (quin, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 6,98-7,08 (m, 1 H), 7,10-7,30 (m, 4 H), 7,50 (d, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 8,06 (dt, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,73 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H).Ejemplo 85-163: 1-(2-{4-[2-(3-hidroxi-3-metil-1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,52 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,44 (s, 3 H), 3,87-3,93 (m, 4 H), 5,77 (s, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,49-7,65 (m, 5 H), 7,97 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,22 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo 85-164: 1-(2-{4-[2-(3,3-difluoro-1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,50 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 4,52 (t, 4 H), 7,18 (d, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 7,47-7,64 (m, 5 H), 7,94-7,97 (m, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,99 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H).Ejemplo 85-165: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(4-fluorofenil)ureaCCF: F_R 0,63 (Acetato de etilo);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,38-2,54 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,06-7,19 (m, 4 H), 7,41-7,58 (m, 4 H), 8,65 (s, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,86 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H).Ejemplo 85-166: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]ureaCCF: F_R 0,45 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,40-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,14 (d, 2 H), 7,47-7,66 (m, 8 H), 8,41 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H).Ejemplo 85-167: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[1-(2-metilfenil)-3-(2-metil-2propanil)-1H-pirazol-5-il]ureaCCF: F_R 0,44 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (t, 9 H), 1,99 (s, 3 H), 2,40-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 6,33 (s, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 7,28-7,53 (m, 7 H), 8,37 (s, 1 H), 8,61 (s, 2 H), 9,04 (s, 1 H).Ejemplo 85-168: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,58 (Acetato de etilo : Metanol = 19 : 1);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,40-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,14 (d, 2 H), 7,47-7,57 (m, 6 H), 7,87-7,89 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,62-8,67 (m, 4 H), 9,22 (s, 1 H).Ejemplo 85-169: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[3-(difluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,44 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,40-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 6,99 (s, 1 H), 7,14-7,18 (m, 3 H), 7,38-7,54 (m, 5 H), 7,76 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,89 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H).Ejemplo 85-170: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2,3,5-trifluorofenil)ureaCCF: F_R 0,59 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,40-2,49 (m, 2 H), 4,13 (t, 4 H), 7,15-7,22 (m, 3 H), 7,54 (d, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,78-7,85 (m, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,22 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H).Ejemplo 85-171: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,49 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,40-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,16 (d, 2 H), 7,37-7,40 (m, 1 H), 7,48-7,54 (m, 3 H), 7,72 (d, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,80 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H).Ejemplo 85-172: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)ureaCCF: F_R 0,49 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,35-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,14 (d, 2 H), 7,26 (t, 2 H), 7,48 (d, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 9,20 (s, 1 H).Ejemplo 85-173: 1-(2-{4-[2-(1-azetidil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ureaCCF: F_R 0,50 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,35-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,16 (d, 2 H), 7,38-7,54 (m, 5 H), 8,52 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 9,19 (s, 2 H).

Ejemplo 85-174: 1-(2-{4-[2-(1-azetidini)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2,3-difluorofenil)urea

5 CCF: F_R 0,57 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,38-2,50 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,02-7,21 (m, 4 H), 7,49 (d, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,86 (t, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,94 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H).

10 Ejemplo 85-175: 1-(2-{4-[2-(1-azetidini)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)urea

CCF: F_R 0,36 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,37-2,50 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,16 (d, 2 H), 7,51 (d, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,59-7,70 (m, 1 H), 8,00-8,17 (m, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

15 Ejemplo 85-176: 1-(2-{4-[2-(1-azetidini)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[5-fenil-2-(trifluorometil)-4-piridinil]urea

CCF: F_R 0,65 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,40-2,49 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,15 (d, 2 H), 7,50-7,60 (m, 8 H), 8,42 (s, 2 H), 8,65 (s, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H).

Ejemplo 85-177: 1-(2-{4-[2-(1-azetidini)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea

CCF: F_R 0,40 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,37-2,50 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,15 (dd, 2 H), 7,22-7,34 (m, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,73-7,90 (m, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,89 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 85-178: 1-(2-{4-[2-(1-azetidini)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)urea

CCF: F_R 0,40 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,37-2,50 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,15 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,70-7,90 (m, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 8,87 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

35 Ejemplo 85-179: 1-(2-{4-[2-(1-azetidini)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,52 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,37-2,51 (m, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 7,15 (dd, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,68-8,73 (m, 2 H), 9,64 (s, 1 H).

40 Ejemplo 85-180: 1-(2-{4-[2-(1-azetidini)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,61 (Dicloruro de metileno : Acetato de etilo : Metanol = 8 : 4 : 1);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,42 (quin, 2 H), 4,03 (t, 4 H), 6,67 (t, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 7,48-7,56 (m, 4 H), 7,75 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 9,70 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H).

Ejemplo 85-181: 1-(2-{4-[2-(1-azetidini)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]urea

CCF: F_R 0,28 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,32-2,49 (m, 5 H), 4,03 (t, 4 H), 7,16 (d, 2 H), 7,29 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,49-7,54 (m, 3 H), 8,27 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 9,32 (s, 1 H).

55 Ejemplo 85-182: 1-(2-{4-[2-(1-azetidini)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]urea

CCF: F_R 0,60 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 4);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,37-2,49 (m, 2 H), 4,06 (t, 4 H), 7,16 (d, 2 H), 7,48-7,63 (m, 4 H), 8,02 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,23 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H).

60 Ejemplo 85-183: 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,91 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 581 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,66-6,68 (m, 1 H), 7,11-7,15 (m, 2 H), 7,41-7,45 (m, 3 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,73-7,78 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,58 (dd, 1 H), 8,67 (s, 2 H),

9,69 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

Ejemplo 85-184: 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-{5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 97 % (Tiempo de retención: 0,97 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 649 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,10-7,15 (m, 3 H), 7,41-7,46 (m, 3 H), 7,57 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 8,46-8,47 (m, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 9,45 (s, 1 H).

Ejemplo 85-185: 1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,89 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 595 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 6,45 (d, 1 H), 7,10-7,15 (m, 2 H), 7,42-7,51 (m, 5 H), 7,62 (d, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 9,45 (s, 1 H).

Ejemplo 85-186: 1-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 96 % (Tiempo de retención: 0,94 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 595 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,45 (d, 1 H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,42-7,50 (m, 4 H), 7,69 (d, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 9,80 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H).

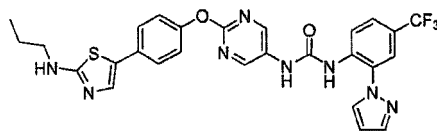
Ejemplo 85-187: 1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,96 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 595 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,42-7,51 (m, 4 H), 7,70 (d, 1 H), 7,74-7,78 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 9,82 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H).

Ejemplo 85-188: 1-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,86 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 596 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,38 (d, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,42-7,46 (m, 3 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,75 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H).

Ejemplo 85-189: 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]urea



Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,93 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 581 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,65 (t, 1 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 3 H), 7,72-7,78 (m, 2 H), 7,82 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 8,40-8,43 (m, 2 H), 8,67 (s, 2 H), 9,55 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H).

Ejemplo 85-190: 1-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenil]urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 92 % (Tiempo de retención: 0,81 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 592 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,11-7,15 (m, 2 H), 7,41-7,45 (m, 3 H), 7,53-7,57 (m, 2 H), 7,74-7,78 (m, 2 H), 7,88-7,92 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,63-8,69 (m, 4 H),

9,27 (s, 1 H).

Ejemplo 85-191: 1-[5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

5 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,88 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 547 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,61-6,63 (m, 1 H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,42-7,46 (m, 3 H), 7,51 (d, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 7,89-7,90 (m, 1 H), 8,25-8,28 (m, 2 H), 8,66 (s, 2 H), 9,37 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H).

10

Ejemplo 85-192: 1-[5-cloro-2-(3-piridinil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

15 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 76 % (Tiempo de retención: 0,74 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 558 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,10-7,16 (m, 2 H), 7,22-7,28 (m, 2 H), 7,41-7,55 (m, 4 H), 7,74-7,85 (m, 2 H), 8,08 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,56-8,62 (m, 4 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 85-193: 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

20 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,95 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 580 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 6,66-6,68 (m, 1 H), 6,98-7,06 (m, 3 H), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,71-7,76 (m, 2 H), 7,94 (d, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H).

25

Ejemplo 85-194: 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[5-(trifluorometil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]urea

30 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 1,02 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 648 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 6,98-7,05 (m, 3 H), 7,13 (d, 1 H), 7,39-7,43 (m, 3 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,46-8,48 (m, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 9,38 (s, 1 H).

35

Ejemplo 85-195: 1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

40 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,93 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 594 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 6,45 (d, 1 H), 6,98-7,06 (m, 3 H), 7,39-7,50 (m, 5 H), 7,62 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,96-8,01 (m, 2 H), 8,10 (d, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H).

45

Ejemplo 85-196: 1-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

50 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,99 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 594 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,45 (d, 1 H), 6,99-7,06 (m, 3 H), 7,39-7,48 (m, 4 H), 7,68 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H).

55

Ejemplo 85-197: 1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

60 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 1,01 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 594 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,98-7,06 (m, 3 H), 7,39-7,49 (m, 4 H), 7,68 (d, 1 H), 7,72-7,77 (m, 2 H), 7,99 (dd, 1 H), 8,15-8,17 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H).

65

Ejemplo 85-198: 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 98 % (Tiempo de retención: 0,97 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 580 (M+H)⁺;

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 6,65 (t, 1H), 6,99-7,07 (m, 3 H), 7,39-7,45 (m, 3 H), 7,72-7,75 (m, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,41-8,44 (m, 2 H), 9,40 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H).

5

Ejemplo 85-199: 1-(6-[14-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-3-piridinil)-3-[2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenil]urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 96 % (Tiempo de retención: 0,87 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 591 (M+H)⁺;

10 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 6,97-7,06 (m, 3 H), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,72-7,76 (m, 2 H), 7,88-7,96 (m, 2 H), 8,09-8,10 (m, 2 H), 8,29 (d, 1 H), 8,64-8,69 (m, 2 H), 9,19 (s, 1 H).

Ejemplo 85-200: 1-[5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(6-[4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-3-piridinil)urea

15

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 97 % (Tiempo de retención: 0,93 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 547 (M+H)⁺;

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 6,61-6,62 (m, 1 H), 6,98-7,07 (m, 3 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,39-7,43 (m, 3 H), 7,49 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,26-8,29 (m, 2 H), 9,21 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H).

Ejemplo 85-201: 1-[5-cloro-2-(3-piridinil)fenil]-3-(6-[4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-3-piridinil)urea

25

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 98 % (Tiempo de retención: 0,81 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 557 (M+H)⁺;

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 6,97-7,06 (m, 3 H), 7,19-7,28 (m, 2 H), 7,38-7,43 (m, 3 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,81-7,85 (m, 1 H), 7,92-7,97 (m, 2 H), 8,08 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,59 (dd, 1 H), 8,64 (dd, 1 H), 9,11 (s, 1 H).

30

Ejemplo 85-202: 1-(2-[4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,93 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 582 (M+H)⁺;

35 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 3 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,65-8,69 (m, 3 H), 9,66 (s, 1 H), 10,0 (s, 1 H).

Ejemplo 85-203: 1-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-(2-[4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

40

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,80 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 548 (M+H)⁺;

45 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,11-7,15 (m, 2 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,42-7,52 (m, 4 H), 7,76 (t, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 85-204: 1-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-3-(2-[4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

50

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,90 minutos);

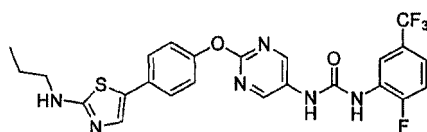
MASAS (IEN, Pos.): 548 (M+H)⁺;

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,42-7,46 (m, 3 H), 7,74-7,81 (m, 2 H), 8,26 (s, 2 H), 8,32 (d, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 9,35 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H).

55

Ejemplo 85-205: 1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-[4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi]-5-pirimidinil)urea

Pureza (UPLC-EM/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,89 minutos);



60

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,89 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 533 (M+H)⁺;

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,38-7,53 (m, 5

H), 7,76 (t, 1 H), 8,52 (dd, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,09 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H).

Ejemplo 85-206: 1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

5 CCF: F_R 0,48 (Acetato de etilo);
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,29 (d, 1 H), 7,40-7,46 (m, 4 H), 7,76 (t, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 9,32 (s, 1 H).

Ejemplo 85-207: 1-(2,5-diclorofenil)-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

10 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,89 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 515 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,13-3,23 (m, 2 H), 7,10-7,18 (m, 2 H), 7,36-7,47 (m, 4 H), 7,63 (d, 1 H), 7,71-7,81 (m, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 9,58 (s, 1 H).

Ejemplo 85-208: 1-(2,4-diclorofenil)-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

15 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,90 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 515 (M+H)⁺;
 20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,36-7,47 (m, 4 H), 7,63 (d, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 85-209: 1-(2,5-difluorofenil)-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

25 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 98 % (Tiempo de retención: 0,81 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 483 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,80-6,89 (m, 1 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,26-7,34 (m, 1 H), 7,39-7,46 (m, 3 H), 7,76 (t, 1 H), 7,93-8,00 (m, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

Ejemplo 85-210: 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

30 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,77 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 497 (M+H)⁺;
 35 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 6,81-7,18 (m, 4 H), 7,39-7,53 (m, 5 H), 7,74-7,76 (m, 2 H), 8,70 (s, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H).

Ejemplo 85-211: 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

40 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,98 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 548 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,01-7,08 (m, 3 H), 7,36-7,44 (m, 4 H), 7,70-7,76 (m, 2 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H).

Ejemplo 85-212: 1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

45 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,94 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 532 (M+H)⁺;
 50 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,01-7,07 (m, 3 H), 7,39-7,52 (m, 5 H), 7,74 (t, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,56 (dd, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 9,23 (s, 1 H).

Ejemplo 85-213: 1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

55 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 98 % (Tiempo de retención: 0,95 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 528 (M+H)⁺;
 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 7,00-7,07 (m, 3 H), 7,26 (d, 1 H), 7,39-7,44 (m, 4 H), 7,74 (t, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

Ejemplo 85-214: 1-(2,5-diclorofenil)-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

60 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,96 minutos);
 MASAS (IEN, Pos.): 514 (M+H)⁺;
 65 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 7,01-7,11 (m, 4 H), 7,39-7,48 (m, 4 H), 7,74 (t, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H).

Ejemplo 85-215: 1-(2,4-diclorofenil)-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,93 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 514 (M+H)⁺;

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 7,00-7,07 (m, 3 H), 7,36-7,44 (m, 4 H), 7,62 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,17-8,18 (m, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Ejemplo 85-216: 1-(2,5-difluorofenil)-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

10 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,88 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 482 (M+H)⁺;

10 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 6,78-6,86 (m, 1 H), 7,01-7,07 (m, 3 H), 7,24-7,33 (m, 1 H), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,74 (t, 1 H), 7,96-8,03 (m, 2 H), 8,16 (d, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

15

Ejemplo 85-217: 1-[3-(difluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,82 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 496 (M+H)⁺;

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 6,81-7,18 (m, 5 H), 7,39-7,51 (m, 5 H), 7,72-7,77 (m, 2 H), 7,90 (dd, 1 H), 8,19 (dd, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H).

Ejemplo 85-218: 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

25 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 1,00 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 548 (M+H)⁺;

25 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 7,02-7,09 (m, 3 H), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H).

30

Ejemplo 85-219: 1-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]urea

35 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,98 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 581 (M+H)⁺;

35 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 7,00-7,07 (m, 3 H), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,99-8,06 (m, 2 H), 8,16 (d, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

Ejemplo 85-220: 1-[3-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 99 % (Tiempo de retención: 0,86 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 547 (M+H)⁺;

45 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,90 (t, 3 H), 1,50-1,62 (m, 2 H), 3,15-3,21 (m, 2 H), 6,97-7,05 (m, 3 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,38-7,49 (m, 4 H), 7,73 (t, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 9,47 (s, 1 H).

Ejemplo 85-221: 1-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-3-(6-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-3-piridinil)urea

50 Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,93 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 547 (M+H)⁺;

50 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 6,99-7,10 (m, 3 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,39-7,45 (m, 3 H), 7,72-7,79 (m, 2 H), 7,98 (dd, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,25 (s, 2 H), 8,33 (d, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H).

55

Ejemplo 85-222: 1-(3,5-difluorofenil)-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

Pureza (UPLC-EM/DDLE): 100 % (Tiempo de retención: 0,80 minutos);

MASAS (IEN, Pos.): 483 (M+H)⁺;

60 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,77-6,86 (m, 1 H), 7,13-7,20 (m, 4 H), 7,42-7,46 (m, 3 H), 7,76 (t, 1 H), 8,69 (s, 2 H), 9,01 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H).

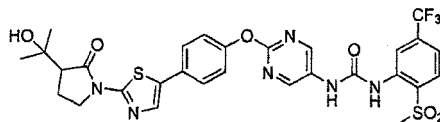
Ejemplo 85-223: 1-[2-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)urea

65

CCF: F_R 0,79 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);

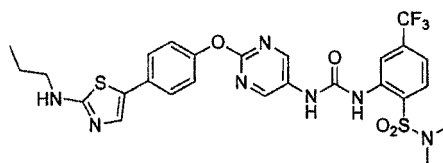
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,52-1,62 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 6,93 (d, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,71-7,78 (m, 2 H), 8,44 (d, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,66 (s, 2 H), 8,94 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H).

- 5 Ejemplo 85-224: 1-[2-(4-{2-[3-(2-hidroxi-2-propanil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-1,3-tiazol-5-il}fenoxi)-5-pirimidinil]-3-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]urea



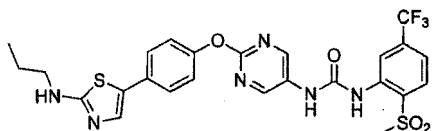
- 10 CCF: Fr 0,30 (Metanol : Cloroformo = 1 : 19);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (d, 6 H), 2,20-2,28 (m, 2 H), 2,28 (t, 1 H), 3,84-4,07 (m, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 7,20-7,27 (m, 2 H), 7,61-7,70 (m, 3 H), 7,90 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,61-8,63 (m, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 10,3 (s, 1 H).

- 15 Ejemplo 85-225: N,N-dimetil-2-[(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]carbamoil]amino-4-(trifluorometil)benzenesulfonamida



- 20 CCF: Fr 0,79 (Acetato de etilo);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,90 (t, 3 H), 1,51-1,65 (m, 2 H), 2,75 (s, 6 H), 3,15-3,24 (m, 2 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,41-7,50 (m, 3 H), 7,56-7,64 (m, 1 H), 7,77 (t, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,98 (s, 1 H), 10,3 (s, 1 H).

- 25 Ejemplo 85-226: 1-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{4-[2-(propilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi)-5-pirimidinil]urea



- 30 CCF: Fr 0,23 (Hexano : Acetato de etilo = 1 : 2);
RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, 3 H), 1,51-1,63 (m, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 7,11-7,18 (m, 2 H), 7,41-7,48 (m, 3 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,77 (t, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 10,3 (s, 1 H).

- 35 Ejemplos de experimentos farmacológicos:

Ejemplo de Experimento farmacológico 1: Medición de la actividad de inhibición de la enzima TrkA (ensayo in vitro)

- 40 se midió la actividad inhibidora de TrkA de acuerdo con el siguiente método usando reactivos de ensayo de cinasas LanthaScreen™ (Invitrogen; fluoresceína-Poly GT, Tb-PY20 LanthaScreen™ y tampón de dilución TERF-RT), TrkA (Invitrogen), ATP (Sigma-Aldrich), un tampón de reacción de cinasas (tampón HEPES 50 mM (Sigma-Aldrich) (pH 7,5) que contenía Brij35 al 0,01 % (Sigma-Aldrich), MgCl₂ 10 mM (Sigma-Aldrich) y EGTA 1 mM (Sigma-Aldrich)) y EDTA 0,5 M (pH 8,0) (Invitrogen).

- 45 El presente compuesto se disolvió en dimetilsulfóxido (en adelante abreviado como DMSO) para preparar una solución 10 mM. El compuesto de ensayo a 10 mM se distribuyó en una placa de 96 pocillos y se diluyó en serie con DMSO con la relación geométrica de 3. Las diluciones en serie (soluciones de DMSO) se diluyeron con el tampón de reacción de cinasas a 20 veces para preparar soluciones del presente compuesto con concentraciones de 5 veces (concentración de DMSO: 5 %). Se diluyó TrkA con el tampón de reacción de la cinasa para preparar una solución 38,5 ng/ml (solución de enzima). Se diluyó trifosfato de adenosina (en adelante abreviado como ATP) preliminarmente en agua destilada para preparar una solución de 10 mM que después se dividió en envases y se almacenó a -20 °C. La solución de ATP 10 mM y la fluoresceína-Poly GT se diluyeron en el tampón de reacción de cinasas para preparar una solución que contenía 375 mM de ATP y 500 nM de fluoresceína-Poly GT (solución de ATP-sustrato). Se diluyeron EDTA (0,5 M; pH 8,0) y Tb-PY20 LanthaScreen™ en el tampón de dilución de TERF-RT

para preparar una solución que contenía 20 mM de EDTA y 4 nM de Tb-PY20 LanthaScreen™ (tampón de detección).

5 Las soluciones del presente compuesto (5 µl/pocillo) y la solución de enzima (10 µl/pocillo) se añadieron a una placa de ensayo de 96 medios pocillos y la placa se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en un agitador de placas (IKA™ MTS2/4 microplaca digital, IKA Japón KK). Como control y como blanco, el tampón de reacción de cinasas que contenía DMSO al 5 % (5 µl/pocillo) se añadió en lugar de la solución del presente compuesto. Como blanco, se añadió el tampón de reacción de cinasas (10 µl/pocillo) en lugar de la solución de enzima. Después se
10 añadió la solución de ATP-sustrato (10 µl/pocillo) a la placa para iniciar la reacción de cinasas y la placa se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1 hora en el agitador de placas (concentración final de TrkA: 15,4 ng/ml, concentración final del sustrato: 200 nM y concentración final de ATP: 150 µM). La reacción de cinasas se finalizó añadiendo el tampón de detección (25 µl/pocillo) a la placa y la placa se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 30 minutos en el agitador de placas. En un Analyst GT (Molecular Devices Japón, KK), los pocillos se irradiaron con luz de excitación a 340 nm y se midieron las intensidades de fluorescencia a 520 nm y 495 nm. La intensidad de fluorescencia a 520 nm para cada pocillo se dividió por la intensidad de fluorescencia a 495 nm para calcular la relación de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia resuelta en el tiempo (TERF-RT).

La tasa de inhibición (%) del presente compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente Ecuación 1:

20

Ecuación 1

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{1 - (A_x - A_B) / (A_c - A_B)\} \times 100$$

25 en la que A_x : la relación TERF-RT cuando se añade el presente compuesto;

A_B : la TERF-RT del blanco; y
 A_c : la TERF-RT del control.

30 El valor para una inhibición del 50 % en el presente compuesto (valor de CI_{50}) se calculó a partir de la curva de inhibición basada en la tasa de inhibición del presente compuesto a las concentraciones respectivas.

Como resultado, se descubrió que los compuestos presentes tenían valores de CI_{50} de 0,5 µM o menor y tenían una actividad inhibitora de la enzima TrkA. Los valores de CI_{50} de algunos de los presentes compuestos se muestran en la siguiente Tabla 1.

35

Tabla 1

Ejemplo	Actividad inhibitora de TrkA (CI_{50} : µM)
9	0,16
23	0,09
34	0,18
48	0,12
50	0,04
54	0,04
57	0,03
59	0,19
65-1	0,08
66-19	0,02
66-27	0,13
66-28	0,08
66-72	0,05
71	0,03
72-1	0,05
72-3	0,06

72-7	0,03
80-2	0,07
84-41	0,09
85-117	0,02

Ejemplo de Experimento farmacológico 2: Ensayos de actividad de inhibición de enzimas cinasas distintas de Trk (ensayos de selectividad)

- 5 Una sustancia de ensayo (el presente compuesto o compuesto comparativo) se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó adicionalmente con dimetilsulfóxido para preparar una solución con una concentración de 100 veces la concentración de ensayo $3^{\circ}\mu\text{M}$. La solución se diluyó adicionalmente a 25 veces con un tampón de ensayo (HEPES 20°mM , Triton X-100 al 0,01 %, DTT 2°mM , pH 7,5) para obtener una solución de sustancia de ensayo. De una manera similar una solución de sustancia de control positivo se preparó con una sustancia de control positivo.
- 10 Una solución concentrada 4 veces (5 μl) de la sustancia de ensayo preparada con el tampón de ensayo, 5 μl de una solución concentración concentrada 4 veces de sustrato/ATP/metal (Mg) y 10 μl de una solución concentrada 2 veces de cinasa se mezclaron en una placa de polipropileno de 384 pocillos y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se finalizó mediante la adición de 60 μl de Tampón de terminación (Screening QuickScout Assist MSA; Carna Biosciences). El péptido sustrato y el péptido fosforilado en la solución de reacción se separaron y cuantificaron. La reacción de la cinasa se evaluó a partir de la relación de producto ($P/(P+S)$) calculada a partir de la altura (S) del pico del péptido sustrato y la altura (P) del pico del péptido fosforilado. Otras cinasas utilizadas en los experimentos de selectividad de cinasa fueron, por ejemplo, Abl, c-Met, b-Raf, c-Kit y KDR. La siguiente Tabla 2 indica los sustratos, las concentraciones de sustrato, las concentraciones de ATP y las sustancias de control positivo utilizados en los ensayos de actividad de inhibición de la enzima cinasa respectivos.
- 20

Tabla 2

Cinasa	Sustrato		ATP (μM)	Control Positivo
	Nombre	(nM)		
Abl	ABLtide	1000	25	Stautosporina
c-Met	Srctide	1000	25	Stautosporina
b-Raf	MAP2K1	1	1000	ZM336372
c-Kit	Srctide	1000	400	Stautosporina
KDR	CSKtide	1000	75	Stautosporina

- 25 La tasa de inhibición se calculó a partir de la intensidad de señal media de los pocillos de ensayo que contenían las sustancias de ensayo respectivas siempre que la intensidad media de la señal de los pocillos de control que contenían cada uno todos componentes de la reacción fuera del 0 % de inhibición y la intensidad de señal media de los pocillos de fondo (sin adición de enzima) fuera del 100 % de inhibición. Como resultado, los presentes compuestos a una concentración de $3^{\circ}\mu\text{M}$ tuvieron las tasas de inhibición de cinasas que se muestra en la siguiente Tabla 3.
- 30

Tabla 3

Ejemplo	Tasa de inhibición (%)				
	Abl	c-Met	b-Raf	c-Kit	KDR
23	25	6,5	23	31	15
54	8,9	0	17	7,2	2,4
57	0	4,9	18	9,1	0
84-3	5,6	11	36	28	5,2
85-117	0	0	13	19	0

- 35 A partir de este resultado, se demuestra que los presentes compuestos muestran una baja inhibición de cinasas distintas de TrkA, por ejemplo, Abl, c Met, b-Raf, c-Kit y KDR, mientras que presentan una fuerte inhibición de TrkA. En otras palabras, los presentes compuestos tienen una inhibición de TrkA tan fuerte como una CI_{50} de $0,5 \mu\text{M}$ o menos de acuerdo con el resultado del Ejemplo farmacológico 1, mientras que los presentes compuestos inhiben las cinasas distintas de TrkA solo del 0 % a aproximadamente el 30 % incluso a la concentración $3 \mu\text{M}$ de acuerdo con

el resultado del Ejemplo farmacológico 2. Por tanto, se demuestra que los presentes compuestos tienen una alta selectividad hacia la inhibición de TrkA y tienen una selectividad para cinasas excelente.

Ejemplo de Experimento farmacológico 3: Medición de la actividad de inhibición de la cinasa TrkA usando células que expresan TrkA humana

La actividad de inhibición de la cinasa TrkA se midió en sistemas celulares usando células CHO-K1 que expresaban TrkA y NFAT-bla humanas (células CHO-K1 TrkA-NFAT-bla CellSenser™, Invitrogen).

En el día antes del ensayo, se suspendieron células CHO-K1 TrkA-NFAT-bla CellSenser™ en un medio de ensayo (medio de suero reducido Opti-MEM1 (Invitrogen) que contenía suero fetal bovino dializado al 0,5 % (Invitrogen), aminoácidos no esenciales 0,1 mM (Invitrogen), piruvato de sodio 1 mM (Invitrogen) y antibióticos (100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin (Invitrogen)) y se sembraron en placas a una densidad de $2,4 \times 10^4$ células/40 µl/pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo transparente (Corning, n.º de Catálogo 3882). En algunos pocillos se añadió solo el medio de ensayo a 40 µl/pocillo (sin células). El día del ensayo, se distribuyeron 10 mM del presente compuesto (solución en DMSO) en una placa de 96 pocillos (Costar, n.º de Catálogo 3363) y se diluyeron en serie con DMSO con la relación geométrica de 3. Las diluciones en serie se diluyeron con el medio de ensayo a 100 veces para preparar una solución del presente compuesto con una concentración de 10 veces (concentración de DMSO: 1 %). A la placa donde se sembraron las células se le añadió el presente compuesto a 5 µl/pocillo y la placa se incubó en una incubadora de CO₂ con CO₂ al 5 %, aire al 95 % a 37 °C durante 30 minutos. Como control y como blanco, se añadió el medio de ensayo que contenía DMSO al 1 % a 5 µl/pocillo en lugar de la solución del presente compuesto. Posteriormente se añadió el medio de ensayo que contenía NGF (2,5 µg/ml de ratón, Natural, Invitrogen) a la placa a 5 µl/pocillo (concentración final de NGF: 50 ng/ml) y la placa se incubó en una incubadora de CO₂ con CO₂ al 5 %, aire al 95 % a 37 °C durante 5 horas. Para un grupo de blancos, el medio de ensayo se añadió en lugar de NGF a 5 µl/pocillo. Se añadió un reactivo indicador de detección de ensayo (10 µl/pocillo) a la placa y después, la placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 120 minutos. El reactivo indicador de detección de ensayo se preparó a partir de un kit de carga LiveBLAzer™-TERF B/G Loading Kit (Invitrogen). En un Analyst GT (Molecular Devices Japón, KK), los pocillos se irradiaron con luz de excitación a 405 nm y se midieron las intensidades de fluorescencia a 460 nm y 530 nm. La relación de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia resuelta en el tiempo (TERF-RT) de cada pocillo se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación 2.

Ecuación 2

$$\text{Relación TERF-RT} = (A_{460X} - A_{460F}) / (A_{530X} - A_{530F})$$

en la que A_{460X}: la intensidad de fluorescencia a 460 nm del presente compuesto, control o blanco;

A_{460F}: la intensidad de fluorescencia a 460 nm de los pocillos sin células;

A_{530X}: la intensidad de fluorescencia a 530 nm del presente compuesto, control o blanco; y

A_{530F}: la intensidad de fluorescencia a 530 nm de los pocillos sin células.

La tasa de inhibición TERF-RT (%) del presente compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación 3:

Ecuación 3

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{1 - (A_x - A_B) / (A_c - A_B)\} \times 100$$

en la que A_x: la relación TERF-RT cuando se añade el presente compuesto;

A_B: la TERF-RT del blanco; y

A_C: la TERF-RT del control.

El valor de CI₅₀ del presente compuesto se calculó a partir de la curva de inhibición basada en la tasa de inhibición del presente compuesto a las concentraciones respectivas.

Como resultado, se descubrió que los presentes compuestos tenían valores de CI₅₀ de 0,5 µM o menos y tenían una actividad inhibidora de la enzima-TrkA. Los valores de CI₅₀ para algunos de los presentes compuestos se muestran en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	Actividad inhibidora de TrkA (CI ₅₀ ; µM)
9	0,093
23	0,004

34	0,006
48	0,010
50	0,012
54	0,004
57	0,003
59	0,070
65-1	0,002
66-19	0,004
66-27	0,010
66-28	0,014
66-72	0,032
71	0,002
72-1	0,011
72-3	0,018
72-7	0,033
85-117	0,002
85-184	0,002
85-209	0,004
85-225	0,004
85-226	0,001

Ejemplo de Experimento farmacológico 4: Supresión de la hiper permeabilidad vascular inducida por NGF de rata (ensayos in vivo)

- 5 Se evaluó la actividad inhibidora de TrkA del presente compuesto vivo. El presente compuesto disuelto en un medio se administró por vía oral (volumen administrado: 5 ml/kg) a ratas CD(SD)IGS macho (de 7 a 9 semanas de edad, Charles River laboratories Japan, Inc.) rasuradas en el lomo. Un medio se administró por vía oral (volumen administrado: 5 µl/kg) a los grupos control y normales. Después de 6 o 12 horas de la administración, se administraron 3 µg/ml de una solución de NGF (2,5s de ratón, Natural, Invitrogen) preparada en BSA al 0,1 %
- 10 (Sigma-Aldrich) y que contenía solución salina, por vía intracutánea (dosis; 50 µl/sitio) en 3 sitios en el lomo de los animales con anestesia de halotano. Para el grupo normal, se administró BSA al 0,1 % que contenía solución salina por vía intracutánea (dosis; 50 µl/sitio) en 3 sitios del lomo. Inmediatamente después de la administración intracutánea, se administró azul de Evans al 1 % (Tokyo Chemical industry Co., Ltd.) por vía intravenosa por la cola (volumen administrado: 3 ml/kg). Después de 10 minutos de la administración, los animales se sacrificaron mediante
- 15 sangrado debido a una incisión de la aorta abdominal. Los sitios de la administración intracutánea en el lomo (3 sitios) se extirparon y las muestras de piel se transfirieron respectivamente a los pocillos en una placa de 48 pocillos (Asahi Glass Co., Ltd.). Se añadió formamida (0,8 ml/pocillo) a la placa y la placa se selló y se incubó durante la noche a 60 °C. La solución de extracción formamida (200 µl) se transfirió a una placa de 96 pocillos y se midió la absorbancia (longitud de onda: 620 nm) del azul de Evans extraído en formamida en un lector de absorbancia de
- 20 microplacas (SpectraMax 190, Molecular Devices Japón, KK). Se midieron muestras patrón de azul de Evans disuelto en formamida (0, 0,78, 1,56, 3,13, 6,25, 12,5, 25 y 50 µg/ml) al mismo tiempo para para generar una curva de calibración de la absorbancia (longitud de onda: 620 nm). Se calcularon las concentraciones de azul de Evans en la muestra basándose en la curva de calibración y las absorbancias de las muestras. Las concentraciones de azul Evans para tres muestras de piel tomadas de un animal se promediaron para obtener el valor para el animal. La tasa
- 25 de supresión de la hiper permeabilidad vascular inducida por NGF de rata, del presente compuesto, se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación 4:

Ecuación 4

30
$$\text{Tasa de supresión (\%)} = (1 - (A_x - A_N) / (A_C - A_N)) \times 100$$

en la que A_x : la concentración de azul de Evans del compuesto de ensayo (un valor promedio de 3 muestras de un animal);

AN: la concentración de azul de Evans del grupo normal (un valor promedio de 3 muestras de un animal),
 AC: la concentración de azul de Evans del grupo de control (un valor promedio de 3 muestras de un animal).

5 Como resultado, el presente compuesto (3 mg/kg; 6 horas después de la administración) tuvo una tasa de supresión de la hiper permeabilidad vascular inducida por NGF de rata de aproximadamente el 70 %.

10 Las tasas de supresión para la hiper permeabilidad vascular inducida por NGF de rata de algunos de los presentes compuestos (1 mg/kg; 12 horas después de la administración), por ejemplo, se muestran en la siguiente Tabla 5. Se demuestra que los presentes compuestos tienen una fuerte actividad in vivo basada en la actividad inhibidora de Trk y tienen una actividad persistente.

15 Por otra parte, el compuesto del Ejemplo 42 desvelado en el Documento de Patente 3 tenía una tasa de supresión para la hiper permeabilidad vascular inducida por NGF de rata del 21 % (1 mg/kg; 12 horas después de la administración) y se descubrió que el compuesto tiene una actividad in vivo significativamente baja basada en la actividad de inhibición de Trk.

Tabla 5

Ejemplo	Tasas de supresión para la hiper permeabilidad vascular (%) (1 mg/kg; 12 horas después de la administración)
23	78
34	75
48	71
54	88
57	78
84-3	94
85-117	74
85-184	96
85-209	81
85-225	94
85-226	100

20 [Ejemplos de formulación]

Ejemplo de Formulación 1

25 Los siguientes componentes se mezclaron y se comprimieron en comprimidos de acuerdo con un método convencional para proporcionar 10.000 comprimidos que contenían 10 mg del principio activo por comprimido.

1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea 100 g
 Carboximetilcelulosa de calcio (agente disgregante) 20 g
 Estearato de magnesio (lubricante) 10 g
 Celulosa microcristalina 870 g

30 Ejemplo de Formulación 2

35 Los siguientes componentes se mezclaron de acuerdo con un método convencional, se filtraron a través de un filtro de polvo, se distribuyeron en ampollas de 5 ml y se esterilizaron térmicamente en un autoclave para obtener 10.000 ampollas que contenían 20 mg del principio activo por ampolla.

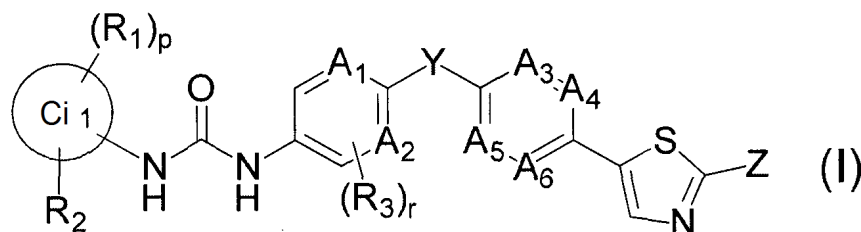
1-(2-{4-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-5-il]fenoxi}-5-pirimidinil)-3-[2-fenil-5-(trifluorometil)-3-piridinil]urea 200 g
 Manitol 20 g
 Agua destilada 50 l

40 **Aplicabilidad industrial**

45 El presente compuesto tiene actividad de inhibición de Trk y por tanto es útil para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades en las que está implicada la Trk, por ejemplo, el dolor, el prurito, la disfunción del tracto urinario inferior, el asma, la rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Chagas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):



5

en la que:

10 un anillo Cy_1 representa un carbociclo monocíclico o carbociclo bicíclico C3-10 o un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de 4 a 10 miembros;
 R_1 representa:

- 15 (1) un halógeno,
 (2) un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo oxo;
 (3) un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3,
 (4) un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono y
 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo oxo; o
 (5) un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono y
 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C1-3;

20

R_2 representa:

25 (1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6 o un grupo alquino C2-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

25

- (i) un halógeno,
 (ii) un grupo hidroxilo;
 (iii) -NH(alquilo C1-3);
 (iv) -N(alquilo C1-3)₂;
 (v) un grupo amino;
 (vi) un grupo ciano;
 (vii) un grupo nitro;
 (viii) un grupo alquilsulfonilo C1-4,
 (ix) un grupo sulfonamida,
 (x) un grupo alquilsulfonamida C1-4;
 (xi) un grupo oxo;
 (xii) un grupo carboxilo;
 (xiii) -C(O)(O-alquilo C1-4),
 (xiv) un grupo fosfonooxi;
 (xv) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂;
 (xvi) un grupo carbamoilo,
 (xvii) un grupo alquilamida C1-4; y (xviii) un grupo alquilcarbamato C1-4;

30

35

40

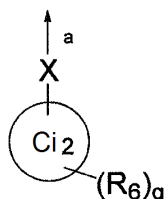
45

50

55

- (2) un átomo de hidrógeno,
 (3) un grupo hidroxilo,
 (4) un grupo carboxilo;
 (5) -C(O)(O-alquilo C1-4),
 (6) un grupo fosfonooxi;
 (7) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂;
 (8) un grupo amino;
 (9) un grupo ciano,
 (10) un grupo nitro,
 (11) un grupo alquilsulfonilo C1-4,
 (12) un grupo sulfonamida,
 (13) un grupo alquilsulfonamida C1-4;
 (14) un grupo oxo;
 (15) un grupo carbamoilo,
 (16) un grupo alquilamida C1-4,

- (17) un grupo alquilcarbamato C1-4; o
 (18)



5

en la que una flecha a representa la unión al anillo Cy₁;
 X representa un enlace, un átomo de oxígeno, C=O o NH;
 un anillo Cy₂ representa un carbociclo monocíclico o carbociclo bicíclico C3-10 o un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de 4 a 10 miembros;
 R₆ representa:

10

- (1) un grupo alquilo C1-6, un grupo alqueno C2-6, un grupo alquino C2-6 o un grupo cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

15

- (i) un halógeno,
 (ii) un grupo hidroxilo,
 (iii) un grupo oxo;
 (iv) -NH(alquilo C1-3);
 (v) -N(alquilo C1-3)₂;
 (vi) un grupo alcoxi C1-6,
 (vii) un grupo amino,
 (viii) un grupo ciano,
 (ix) un grupo nitro;
 (x) un grupo alquilsulfonilo C1-4,
 (xi) un grupo sulfonamida,
 (xii) un grupo alquilsulfonamida C1-4;
 (xiii) un grupo carboxilo;
 (xiv) -C(O)(O-alquilo C1-4),
 (xv) un grupo fosfonooxi;
 (xvi) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂;
 (xvii) un grupo carbamoilo,
 (xviii) un grupo alquilamida C1-4; y
 (xix) un grupo alquilcarbamato C1-4,

20

25

30

35

- (2) un halógeno,
 (3) un grupo alcoxi C1-4,
 (4) un grupo fosfonooxi;
 (5) -OP(O)(O-alquilo C1-4)₂;
 (6) un grupo sulfonamida,
 (7) un grupo oxo;
 (8) -NH(alquilo C1-3);
 (9) -N(alquilo C1-3)₂;
 (10) un grupo carboxilo;
 (11) -C(O)(O-alquilo C1-4),
 (12) un grupo carbamoilo,
 (13) un grupo alquilamida C1-4,
 (14) un grupo hidroxilo,
 (15) un grupo amino;
 (16) un grupo ciano,
 (17) un grupo nitro,
 (18) un grupo alquilsulfonilo C1-4,
 (19) un grupo alquilsulfonamida C1-4; o
 (20) un grupo alquilcarbamato C1-4;

40

45

50

55

A₁ y A₂ respectiva e independientemente representan =CR₃-, =CH- o =N-;
 A₃, A₄, A₅ y A₆ respectiva e independientemente representan =CR₄- o =N-;
 R₃ representa:

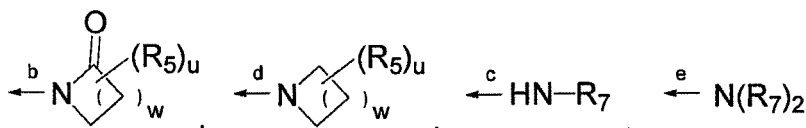
- (1) un halógeno; o

(2) un grupo alquilo C1-3 o un grupo alcoxi C1-3 opcionalmente sustituido con un halógeno;

R₄ representa

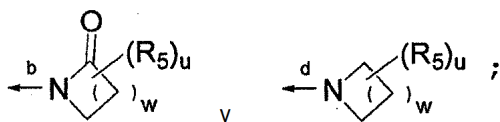
- 5 (1) un halógeno,
 (2) un grupo alquilo C1-3 o un grupo alcoxi C1-3 opcionalmente sustituido con un halógeno; o
 (3) un átomo de hidrógeno;

Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente oxidado, un grupo metileno o C=O;
 10 Z representa:



o un grupo:

15



que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono que forma el anillo;

R₅ representa un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

20

R₇ respectiva e independientemente representa:

(1) un grupo alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6, un grupo alquilo C1-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono o un grupo cicloalquilo C3-6 que tiene un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con:

25

- (i) un halógeno,
 (ii) un grupo cicloalquilo C3-6,
 (iii) un grupo hidroxilo,
 (iv) un grupo oxo; y
 (v) un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros; o

30

(2) un átomo de hidrógeno;

35

las flechas b, c, d y e representan la unión al anillo de tiazol;

p representa un número entero de 0 a 5;

q representa un número entero de 0 a 7;

r representa un número entero de 0 a 2;

w representa un número entero de 1 a 5; y

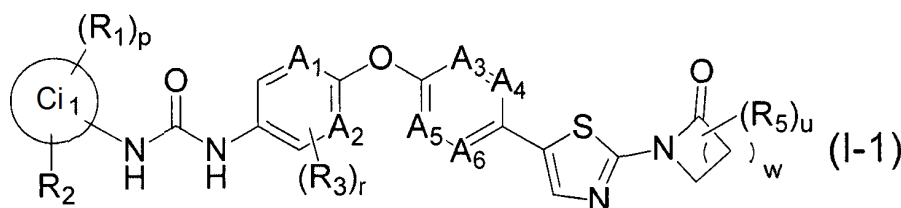
u representa un número entero de 0 a 2;

40

a condición de que cuando p, q, r y u representen respectivamente un número entero de 2 o más, los grupos R₁, R₃, R₅ y R₆ pueden ser respectiva e independientemente iguales o diferentes; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

45

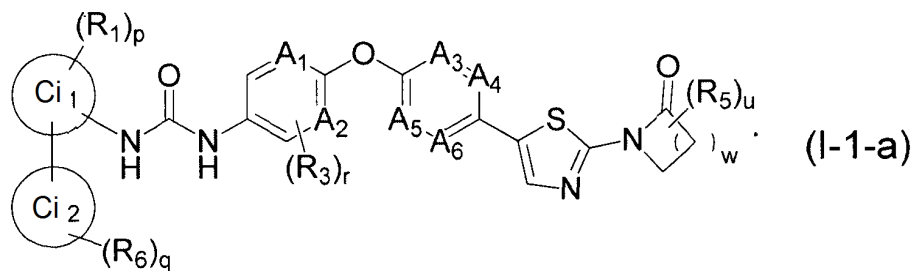
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fórmula general (I) es:



50

en la que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la fórmula general (I-1) es:

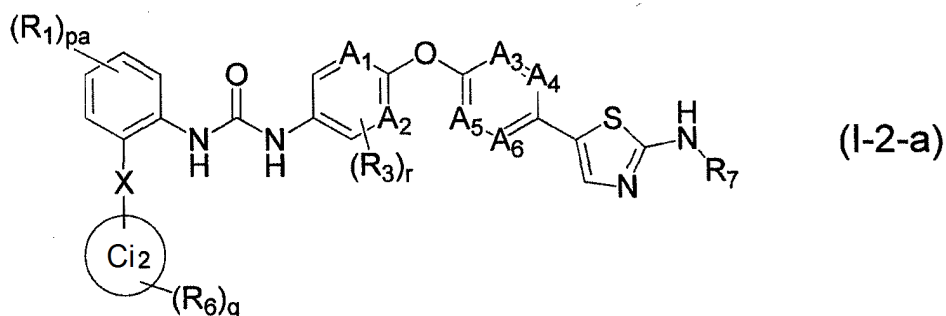


5 en las que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el anillo Cy es un anillo de benceno o un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros.

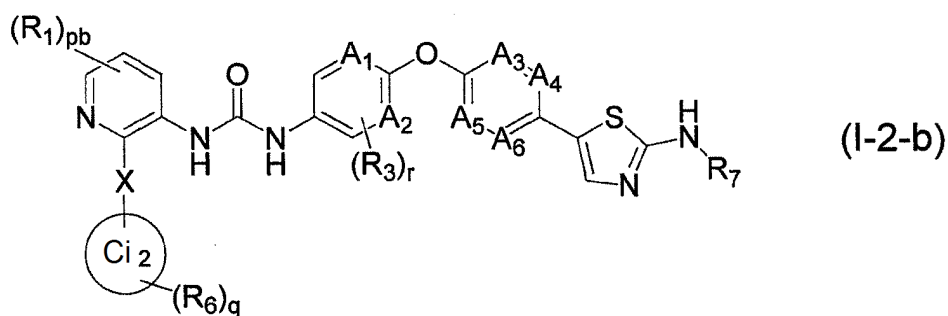
10 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que uno de A₁ y A₂ es =N- y el otro es =CH- o ambos son =N- y A₃, A₄, A₅ y A₆ son =CH-.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fórmula general (I) es:



15

o

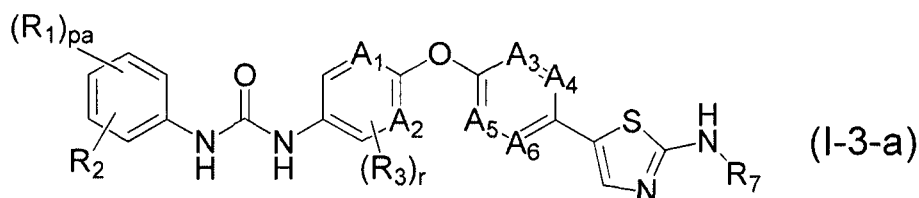


20

en las que pa representa un número entero de 0 a 4; pb representa un número entero de 0 a 3; y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos en la reivindicación 1, a condición de que cuando pa y pb representen respectivamente un número entero de 2 o más, los grupos R₁ pueden ser iguales o diferentes.

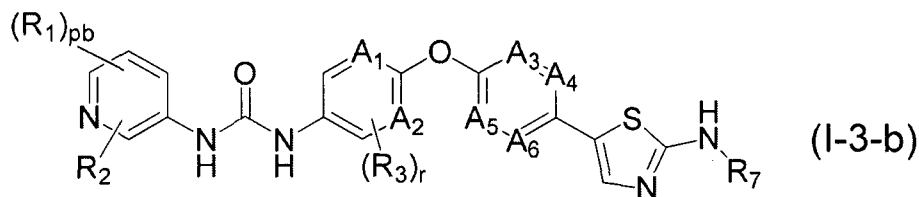
25 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que uno de A₁ y A₂ es =N- y el otro es =CH- o ambos son =N- y A₃, A₄, A₅ y A₆ son =CH-.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fórmula general (I) es:



30

o



5 en las que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos en la reivindicación 1 y la reivindicación 6.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que uno de A₁ y A₂ es =N- y el otro es =CH- o ambos son =N- y A₃, A₄, A₅ y A₆ son =CH-.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo como principio activo.

15 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso como un inhibidor de Trk.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento dolor, prurito, disfunción del tracto urinario inferior, asma, rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad de Chagas.

20 13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el dolor es dolor de artrosis, dolor por cáncer, dorsalgia lumbar crónica, dorsalgia lumbar de osteoporosis, dolor de una fractura ósea, dolor de artritis reumatoide, dolor neuropático, dolor postherpético, dolor de neuropatía diabética, fibromialgia, dolor de pancreatitis, dolor de cistitis intersticial, dolor de endometriosis, dolor del síndrome del colon irritable, migraña o dolor de pulpitis.

25 14. Un medicamento que es una combinación del compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y al menos uno seleccionado entre acetaminofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un opioide, un antidepresivo, un agente antiepiléptico, un antagonista de N-metil-D-aspartato, un relajante muscular, un agente antiarrítmico, un esteroide y un bisfosfonato.

30 15. El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis y/o la terapia de dolor, prurito, disfunción del tracto urinario inferior, asma, rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad de Chagas.

35 16. El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo para su uso como un inhibidor de Trk.